Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor Professor Dr. H. Roemer

ENZYMHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN OVARIALCYSTEN

(Ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der cystischen Ovarialtumoren)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hermann Kreilinger
aus Rechberghausen

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0084

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Direktor Professor Dr. H. Roemer

ENZYMHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN AN OVARIALCYSTEN

(Ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der cystischen Ovarialtumoren)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Hermann Kreilinger
aus Rechberghausen

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Graumann
1. Berichterstatter: Dozent Dr. P.A. König
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Roemer

Meiner Mutter und meiner Frau

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
I. UNTERSUCHTE ENZYME - LITERATURÜBERSICHT ...	
1. Hydrolasen	2
2. Oxydoreduktasen	9
II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	13
A) Material und Methodik	13
B) Kritik der Methodik	15
III. EIGENE BEFUNDE	16
1. Follikelcysten	16
Klinik der untersuchten Cysten	17
Enzymmuster der Follikelcysten	18
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ...	21
2. Einfache seröse Cystome	25
Klinik der untersuchten Cysten	26
Enzymmuster der einfachen serösen Cystome	26
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ...	29
3. Papilläre seröse Cystome	33
Klinik der untersuchten Cysten	34
Enzymmuster der papillären Cystome	35
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ...	37
4. Parovarialcysten	41
Klinik der untersuchten Cysten	42
Enzymmuster der Parovarialcysten	42
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ...	45
5. Pseudomucinöse Cystome	48
Klinik der untersuchten Cystome	50
Enzymmuster der Pseudomucincystome	51
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ..	53
6. Verkrebste Cystome	57
Primäres und sekundäres Ovarialcarcinom .	57
Klinik der untersuchten Carcinome	58
Enzymmuster der untersuchten Carcinome .	59
Auswertung-Diskussion-Zusammenfassung ..	61

IV. DISKUSSION DER BEFUNDE 65
1. Histochemische Hinweise auf die Pathogenese der cystischen Ovarialtumoren .. 65
2. Klinische Symptome in Beziehung zur Pathomorphologie 66
3. Klinische Befunde und Steroiddehydrogenase-Aktivität 69
4. Steroiddehydrogenase-Lokalisation 70
V. ZUSAMMENFASSUNG 71
VI. LITERATURVERZEICHNIS 75

Viele Patientinnen mit benignen cystischen Ovarialtumoren zeigen klinische Symptome einer hormonalen Dysregulation, obwohl es sich um keine endokrin aktiven Geschwülste des Eierstocks nach der pathologisch-anatomischen Definition handelt.

Als Beitrag zur Frage der Häufigkeit endokriner Störungen bei benignen cystischen Ovarialtumoren und einer möglichen Hormonproduktion durch die Tumoren werden in der vorliegenden Untersuchung die klinischen Befunde mit dem histochemisch erfaßten Enzymmuster bei verschiedenen cystischen Ovarialtumoren verglichen. Aus der histochemischen Lokalisation von Hydrolasen und Oxydoreduktasen wird auf die Stoffwechselaktivität der Tumorgewebe geschlossen. Die Identifikation der Steroiddehydrogenasen-Aktivität wird als Hinweis auf eine Beteiligung der Cysten an der Steroidhormon-Biosynthese gedeutet. Die histochemischen Befunde werden mit den klinischen Symptomen verglichen und Korrelationen aufgezeigt, wobei ein Vergleich des Enzymmusters cystischer Ovarialtumoren mit dem normaler Ovarien Rückschlüsse auf die Genese der Cysten aus bestimmten ovariellen Strukturen ermöglicht.

Die Untersuchung wurde an Follikelcysten, einfachen und papillären Cystomen, Pseudomucincystomen, Parovarialcysten und cystischen Carcinomen des Ovars vorgenommen.

I. UNTERSUCHTE ENZYME - LITERATURÜBERSICHT

Es wird ein Überblick über die biologische Funktion der nachgewiesenen Enzyme und ihre Histotopochemie im normalen Ovar und in Tumor-Geweben gegeben. In der Untersuchung werden die bis Ende 1967 in der uns zugänglichen Literatur veröffentlichten Befunde berücksichtigt.

1. Hydrolasen:

Hydrolasen katalysieren die Spaltung chemischer Verbindungen unter Aufnahme von Wasser oder - in Umkehrung der Reaktion - die Synthese unter Freisetzung von Wasser.

a) Phosphomonesterasen:

Die Phosphomonesterasen finden sich in fast allen tierischen Geweben. Ihre Funktion besteht in der Spaltung organischer Phosphorsäureverbindung (-C-O-P-Verbindungen) und in Transphosphorylierungsreaktionen; sie spielen somit eine wichtige Rolle beim Kohlenhydratabbau, beim Nucleoproteid- und Phosphatid-Stoffwechsel sowie durch Kopplung end- und exergonischer Reaktionen im Energiehaushalt.

Mit histochemischen Methoden werden infolge ihres differenten pH-Optimums zwei unspezifische Phosphomonesterasengruppen unterschieden: die alkalische und die saure Phosphatase.

Unspezifische alkalische Phosphatase: Für die unspezifische alkalische Phosphatase können die Literaturbefunde wie folgt zusammengefaßt werden:
1) Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Kapillarisation eines Gewebes und der Intensität der histochemischen Reaktion. Da die Kapillarisation als Maß für die Stoffwechselgröße gelten kann, ist die Reaktions-

intensität ihrerseits ein Ausdruck der Aktivität eines Gewebes.

2) Aus der hohen Aktivität der alkalischen Phosphatase in den endokrinen Strukturen des Ovars kann auf eine Beteiligung dieses Fermentes an der Steroidhormonsynthese geschlossen werden (ALAMANNI und MANGIONE 1956, DHOM und MENDE 1956, McKAY, PINKERTON, HERTIG und DANZIGER 1961, KÖNIG und MAHARAJ 1962, KÖNIG und UHSADEL 1962).

3) Die Reaktionsintensität nimmt bei Regressionsvorgängen zu. Diese Beobachtung wird durch die Zunahme der Kapillarisation und Steigerung der Abbauvorgänge erklärt (MANHEIMER 1948, GENESI 1953, KÖNIG 1965), während KERN-BONTKE (1964) eine nur scheinbare Zunahme durch Konzentration des Azofarbstoffs infolge Verdrängung durch Lipoidtropfen für möglich hält.

4) Untersuchungen an Ovarialtumoren ergaben keine einheitlichen Befunde: Seröse Cystadenome zeigten bei GENESI (1953) eine positive Reaktion in Plasma und Kern der Epithelzellen, einfache seröse Cystome zusätzlich im Bindegewebe. H.J.EBNER (1953) sah nur eine intensive Reaktion in Zilien und ziliennahem Plasma; alle anderen Strukturen zeigten keine histochemisch erfaßbare Aktivität. HARD (1948) berichtete von positiven Ergebnissen in Cystadenomen. In Brennertumoren fand er inaktive Epithelzellnester in stark positiv reagierendem Stroma.
Bei den malignen Tumoren sind die mitgeteilten Ergebnisse ebenso unterschiedlich. Manche Autoren berichteten von positiven histochemischen Phosphatasenachweisen in carcinomatösen Strukturen, während viele andere hier keine Phosphatasenaktivität erfassen konnten (MANHEIMER und SELIGMAN 1948, OBER 1952, GENESI 1953; SELIGMAN 1948, WACHSTEIN 1962, THIERY und WILLIGHAGEN 1964). In Ovarialcarcinomen konnte das Ferment meist nachgewiesen werden (BURSTONE 1958, RUTENBURG 1958).

Das Tumorstroma reagierte schwach positiv oder gar nicht entsprechend normalem Stroma und mesenchymalen Tumoren (MANHEIMER und SELIGMAN 1948, SELIGMAN 1948, SCHMITT-MATTHESON 1960). Mitosen sind nach H.J.EBNER (1953) negativ.

Die unterschiedlichen Ergebnisse können nur teilweise durch differente Untersuchungsmethodik erklärt werden; sie sind möglicherweise auch durch die Verschiedenheit der einzelnen Tumoren bedingt.

Unspezifische saure Phosphatase: Die Aktivität der sauren Phosphatase steht in Beziehung zum Funktions- bzw. Regressionszustand eines Gewebes. Auch für die Strukturen des Ovars konnten diese Befunde bestätigt werden (McKAY, PINKERTON, HERTIG und DANZIGER 1961, DEANE, LOBEL und ROMNEY 1962, KÖNIG u. Mitarb. 1962): In der Theca folliculi z.B. stieg die Aktivität während der Reifung an, war mit Einsetzen regressiver Vorgänge am größten und fiel dann wieder ab.
In Ovarialtumoren zeigten nekrobiotische Bezirke die höchsten Aktivitäten (McKAY 1956). Schwach positiv reagierten pseudomucinöse Cystadenome (REINER, RUTENBURG und SELIGMAN 1957). Bei maligner Entartung war allgemein eine verstärkte Aktivität zu beobachten (FANGER und BARKER 1959); das Epithel zeigte hierbei eine stärkere Anfärbung als das Stroma. Die abweichenden Befunde GOMORIS (1941) - in 5 Ovarialcarcinomen war keine Aktivität nachzuweisen - können vielleicht durch die Verschiedenheit der Nachweismethoden erklärt werden.

b) Carbonsäureesterasen:

Auch in der Gruppe der Carbonsäureesterasen ist mit histochemischen Methoden eine Differenzierung zu erreichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die unspezifischen Esterasen und Cholinesterasen untersucht. Die Funktion

dieser Enzyme besteht in der Katalyse der Spaltung und Synthese von Estern kurzkettiger Fettsäuren.

Die Aliesterasen oder unspezifischen Esterasen sind in fast allen tierischen Geweben nachzuweisen. In den endokrinen Formationen des Ovars können unspezifische Esterasen in hoher Aktivität erfaßt werden (Tabelle I, S. 12) Das Verhalten der Aliesterasen im Tumorgewebe, d.h. ihr Verteilungsmuster, ihre Beeinflußbarkeit durch bestimmte Aktivatoren oder Inhibitoren ist nach GOMORI (1955) dem im Muttergewebe gleich, doch findet man die Esterasenaktivität im tumorös veränderten Gewebe vermindert (COHEN, NACHLAS und SELIGMAN 1951). Zwischen Aktivität und Differenzierungsgrad stellen diese Autoren im Gegensatz zu WACHSTEIN, MEISEL und FALCON 1959) keine Beziehung fest. Manche Arbeitsgruppen (WACHSTEIN 1959, MONIS und WEINBERG 1960) berichten von einer "deutlichen Aktivität in vielen Tumoren" (Methode nach PEARSE), während COHEN und Mitarb. (1951) mit der Azomethode an Ovarialcarcinomen keinen Esterasennachweis erbringen konnten. Sie fanden eine nur geringe oder keine Aktivität in den meisten menschlichen Tumoren.

Da die Ergebnisse auch bei gleichen Untersuchern und gleichen Methoden von Tumor zu Tumor variieren, ist als Hauptursache dieser Differenzen wohl die Uneinheitlichkeit des biologischen Materials und des Funktionszustandes der Tumorgewebe anzusehen.

Nach KÖNIG und STIER (1963) ist im Ovar in Formationen mit bekannter hormoneller Funktion wie Tertiärfollikel oder Hiluszellen außer einer hohen Aktivität der unspezifischen Esterasen auch eine solche der Cholinesterasen festzustellen. Bei Regressionsvorgängen ist eine intensive Reaktion allein der unspezifischen Esterasen zu beobachten (JIRASEK 1961, McKAY 1962, KÖNIG und STIER 1963). Auf Grund dieser

Ergebnisse sehen McKAY (1961) und KÖNIG (1963) den stark positiven Ausfall beider Fermentreaktionen in bestimmten Strukturen als Hinweis auf deren Beteiligung am Steroidstoffwechsel an.

Über Cholinesterasen in Ovarialtumoren liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor.

c) Sulfatasen:

Aus der Gruppe der Schwefelsäureester-spaltenden Fermente sind histochemisch nur die Arylsulfatasen darstellbar. Man unterscheidet zwischen Sulfatase A, B und C. Die Aktivität der Sulfatase C geht nach AMMON (1959) der der Steroidsulfatase parallel, nach BUTENANDT (1939) spaltet sie Oestronsulfat, nach ROY (1956) wirkt sie bei der Synthese von Dehydroepiandrosteron mit. Man kann daher die histochemisch nachgewiesene Aktivität vielleicht in Beziehung zu einem gesteigerten Steroidstoffwechsel in den betreffenden Strukturen setzen. Diese Hypothese wird gestützt durch Befunde von KÖNIG (1965), der mit histochemischer Methodik im Ovar eine Aktivität in Corpora lutea erfassen konnte.

Die Aktivität in Tumorgeweben der Ratte zeigte sich bei HUGGINS und SMITH (1947) biochemisch in jedem Falle erhöht. Aufgrund histochemischer Untersuchungen berichten RUTENBURG und SELIGMAN (1956) von verminderter Aktivität in menschlichen und tierischen Tumorgeweben. WACHSTEIN (1961) betont die starke Variabilität der Reaktionsintensitäten sowohl im Epithel als auch im Stroma, wobei im Stroma bei maligner Entartung häufig eine Zunahme der Fermentaktivität zu verzeichnen ist.

d) Glykosidasen:

Die Funktion der Glykosidasen besteht in der enzymatischen Spaltung, vielleicht auch in der Synthese glykosidischer Bindungen. Die Spezifität der einzelnen Fermente für die Glykonkomponenten ist sehr hoch.

ß-Glucuronidase: ß-Glucuronidasen sind in geringer Menge in allen tierischen Geweben vorhanden. Sie katalysieren die Spaltung gepaarter Glucuronsäuren, deren Aglykon eine (hydro-)aromatische Verbindung wie z.B. Phenol, ein Corticosteroid oder Oestrogen ist. Gleichzeitig wirken sie als Glykontransferasen. Eine synthetische Funktion wird von MILLS (1958) abgelehnt, von FISHMAN (1947 a) zur Grundlage einer Theorie über den Oestrogenmetabolismus (sogenannte "metabolic conjugation") gemacht. Sicher ist, daß Beziehungen zu Vorgängen der Zellteilung und -vermehrung bestehen. Auch zwischen der Höhe des Oestrogen- bzw. Androgenspiegels und der ß-Glucuronidase-Aktivität ist ein Zusammenhang erkennbar.

Im normalen Ovar konnte die ß-Glucuronidase in der Theca von Tertiär-Follikeln, in Corpora lutea und in den Zwischenzellen nachgewiesen werden (Tabelle I, S.12).

FISHMAN, BAKER und BORGES (1959) betonen, daß die Reaktionsintensitäten in den verschiedenen Tumoren außerordentlich stark variieren. In Carcinomgeweben beobachteten mehrere Autoren (SECHELMANN 1955, MONIS und RUTENBURG 1958, MONIS, BANKS und RUTENBURG 1960, HOPMAN 1960) eine meist gesteigerte Aktivität gegenüber dem gesunden Nachbargewebe, ein Befund, der in jungen Geweben regelmäßig erhoben werden kann (CAMPBELL 1959). MONIS und Mitarb. (1958, 1960) berichten von intensiven Reaktionen in 78 von 83 epithelialen Neoplasmen. Die epithelialen Tumoren reagierten stärker als normales Epithel, dieses wieder stärker als mesenchymale Zellen. FISHMAN (1947 b), FISHMAN und BIGELOW (1950) fanden bei

biochemischen Untersuchungen höhere Aktivitäten der ß-Glucuronidase in Carcinomgewebs-Homogenaten als in Homogenaten aus gesundem Nachbargewebe. MONIS (1960) erhielt mit histochemischer Methodik bei 5 pseudomucinösen Carcinomen viermal ein stark positives Ergebnis. Die Aktivitätssteigerung wird von MILLS und SMITH (1951) als Ausdruck der Änderung des Zelltyps, nicht als Charakteristikum für Carcinomgewebe aufgefaßt. Nach FISHMAN (1963) ist die Hauptaktivität in Makrophagen, Histiocyten und Kapillaren lokalisiert, während die Carcinomzellen nur bei deutlicher Invasion stark reagieren.

Der Fermentgehalt im Tumorstroma scheint meist gering zu sein. CAMPBELL (1949) fand in Tumoren von Maus und Huhn keine Aktivität, MONIS und Mitarb. (1960) keine oder nur geringe Aktivität in 21 menschlichen mesenchymalen Tumoren. Nur vereinzelt wurde von stark positiver Reaktion des Stromas berichtet, z.B. von GROSS und DANZIGER (1957), WACHSTEIN (1962) und FISHMAN (1963) in je einem Plattenepithelcarcinom der Cervix uteri.

ß-D-Galaktosidase: Die ß-D-Galaktosidase ist meist zusammen mit ß-Glucosidasen zu finden. Sie katalysieren im Organismus Spaltung und Synthese von ß-Galaktosiden wie Lactose und Lactobionsäure. Außerdem ist das Ferment am Stoffwechsel der Mucopolysaccharide und Glykoproteide beteiligt. Mit histochemischen Methoden wurde es in verschiedenen Organen nachgewiesen. Über die Galaktosidaseaktivität in Tumoren liegen bislang keine Mitteilungen vor.

e) Peptidasen:

Aminopeptidasen gehören zum Fermentbestand aller Zellen. Über die Lokalisation der bisher einzigen mit histochemischer Methodik erfaßbaren Peptidase, der L-leucyl-Amino-

peptidase (LAP) liegen zahlreiche Mitteilungen vor.

Im normalen Ovar kann die LAP in der Theca von Tertiär-Follikeln, in Corpora lutea und in den Zwischenzellen nachgewiesen werden (Tabelle I, S. 12).

In Tumoren scheint die Aktivität im bindegewebigen Stroma zu liegen, während die epithelialen Tumorzellen vorwiegend negativ erscheinen. Von dieser Regel gibt es allerdings zahlreiche Ausnahmen (Zusammenfassung der ausführlichen Literatur bei WACHSTEIN 1962). Positive histochemische Reaktionen sowohl im Bindegewebe wie im Epithel wurden immer im Zusammenhang mit Proliferation, Degeneration und Entzündung gesehen und auf vermehrte Fibroblastentätigkeit oder gesteigerte Proteolyse, d.h. allgemein auf erhöhten Eiweißumsatz zurückgeführt (GLENNER und Mitarb. 1959, FUHRMANN 1959 und andere).

2. Oxydoreduktasen:

Die Oxydoreduktasen katalysieren als sogenannte Atmungsfermente die biologische Odydation. Die wesentlichsten Trägersysteme dieser stufenweisen Energiefreisetzung aus Nährstoffen sind die Cytochrome, die Flavinenzyme und die Coenzym-gebundenen Dehydrogenasen.

Cytochromoxydase: Die Cytochromoxydase vermittelt den letzten Schritt in der biologischen Oxydation, die Elektronenübertragung von Cytochrom c auf Sauerstoff. Das Ferment ist in allen tierischen Geweben nachzuweisen; Die Intensität der Reaktion kann als ein Maß für die Atmungsaktivität der Zellen gelten.
In den endokrinen Formationen des Ovars läßt sich die Cytochromoxydase in hoher Aktivität erfassen (Tabelle I).

Untersuchungen über die Cytochromoxydase in Ovarialtumoren liegen in der erfaßten einschlägigen Literatur nicht vor.

Das Epithel benigner Darmpolypen reagierte wie das entsprechende normale Epithel meist schwach positiv. Maligne Neoplasmen zeigten übereinstimmend einen Aktivitätsverlust, dessen Betrag vom Grad der Differenzierung abzuhängen scheint (WACHSTEIN 1962). Im Stroma aller Tumoren war keine wesentliche Aktivität festzustellen.

Die histochemischen Ergebnisse entsprechen früheren biochemischen Befunden.

Succinodehydrogenase: Die Succinodehydrogenase vermittelt den reversiblen Übergang der Bernsteinsäure in Fumarsäure, einer Reaktion im Citronensäurecyclus. Das Ferment kann in allen tierischen Geweben nachgewiesen werden.

Die Aktivität der Succinodehydrogenase im Ovar wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Ein Vergleich mit der Lokalisation anderer Dehydrogenasensysteme, nämlich Diaphorasen, Lactatdehydrogenase und Steroiddehydrogenase zeigte Übereinstimmung (FORAKER und Mitarb. 1953, IKONEN und Mitarb. 1961). FORAKER, DENHAM und MITCHELL (1955) schlossen aus ihren Ergebnissen auf eine mögliche Beziehung des Ferments zur Steroidhormon-Produktion.

Im normalen Ovar ist die Succinodehydrogenase in Tertiär-Follikeln (Theca und Granulosa), Corpora lutea und Zwischenzellen nachzuweisen.

Die Untersuchung an Geweben benigner Neoplasien ließen eine dem normalen Epithel entsprechende oder leicht gesteigerte Aktivität erkennen, während bei malignen Tumoren fast immer ein Aktivitätsschwund festzustellen war (PIPINO 1958, WACHSTEIN 1962, THIERY und WILLIGHAGEN 1964). In Gewebekulturen maligner Zellen war die Aktivität gesteigert (LINDNER und v. SCHWEINITZ 1959). Bemerkenswert ist in diesen Fällen, daß den Veränderungen der Succinodehydrogenase die der Cytochromoxydase zwar parallel gehen, die Beträge der Aktivitätsänderungen einander aber nicht ent-

sprechen (WATTENBERG 1960); welche Bedeutung diese Verschiebung des Verhältnisses zwischen Succinatoxydation und Elektronentransport im Cytochromsystem für den Stoffwechsel der transformierten Zelle hat, ist nicht geklärt.
Das Stroma zeigte in normalen und tumorösen Geweben eine geringe oder keine Aktivität.

3-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase: Die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase ist eine spezifische Dehydrogenase, die den Metabolismus der Steroidhormone katalysiert. Sicher nachgewiesen ist die Beteiligung dieses Ferments an der Umwandlung von 5-Pregnen-3ß-ol-20-on in Progesteron und von Dehydroepiandrosteron in Androstendion. Mehrere Autoren überprüften die Spezifität dieses Enzyms; KÖNIG (1965) konnte durch seine Untersuchungen mit 20 verschiedenen Substraten - tierischen Steroidhormonen, synthetischen Steroiden und Digitaliskörpern - die Spezifität der 3-ß-Hydroxysteroiddehydrogenase bestätigen. Erwähnt werden muß die Hypothese von GOLDBERG und Mitarb. (1963), daß dieses Enzym am Progesteronaufbau beteiligt, für den Oestrogenstoffwechsel aber unwesentlich sei.

Der histochemische Nachweis der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase gelang im Ovar in den Strukturen, die als Orte der Steroidsynthese in Frage kommen, nämlich in der Theca Graaf'scher Follikel, in Corpora lutea und in den Zwischenzellen (Tabelle I). FUHRMANN (1961) sah allerdings auch eine geringe Reaktion im Ovarialbindegewebe (Methode nach WATTENBERG).

Untersuchungen über die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase in hormonproduzierenden Ovarialtumoren liegen von CHIAPPINO und Mitarb. 1963, GOLDBERG und Mitarb. 1963, JANATA und Mitarb. 1965 vor. Die Autoren berichten übereinstimmend von positiven Ergebnissen in den luteinisierten Bezirken der Tumoren.

	I/ II - Follikel	Graaf'sche III-Follikel: Theca	Granulosa	Corpus luteum menstr.	grav.	Zwischenzellen	Stroma	Oberflächenepithel	atretische Follikel	Corpora albicantia
Alkalische Phosphatase	-	+++	+	+++	+++	+++	-	-	++	+++
Saure Phosphatase	-	+++	+	+++	+++	+++	-	-	+	-
Unspezifische Esterasen	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	+++	-
Cholinesterasen	-/+	+++	+++	+++	+++	+	+	-	++	-
Arylsulfatase	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
ß-Glucuronidase	-	+++	-	++	+++	+++	-	+++	+	-
ß-D-Galaktosidase	-	-	-	+	+++	-	-	-	-	-
Leucylaminopeptidase	-	+++	-	++	+++	+	-	-	-/+	-
Nadioxydase	(+)	+++	+++	+++	+++	+++	(+)	-/+	-	-
Succinodehydrogenase	++	+++	++	+++	+++	+++	+	+	-/+	-
3-ß-ol Steroiddehydrogenase	-	+++	-	+++	+++	++	-	-	-/++	-

Tab. I: Histotopochemie der untersuchten Enzyme in normalen Ovar (Tab. nach KÖNIG 1965).

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) Material und Methodik:

Das Material dieser Untersuchungen stammt von Operationspräparaten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Die Operationsindikation war in jedem Falle die Diagnose eines Ovarialtumors. Die Tumoren waren durch ihre Symptome (Schmerzen, Verdrängungserscheinungen, Blutungsstörungen), bei Routineuntersuchungen und in der Sterilitätssprechstunde diagnostiziert worden. Zur Untersuchung kamen sieben Follikelcysten, fünfzehn seröse und 10 pseudomucinöse Cystome und sechs Parovarialcysten.
Es wurden Teile des Operationsmaterials entnommen, mit Kohlensäureschnee eingefroren und bei - 20 °C aufbewahrt. Die Zeitdifferenz zwischen Operation und Einfrieren betrug 10 Minuten bis zwei Stunden, in Ausnahmefällen bis sechs Stunden.

Um die dünnen Tumorwände besser schneiden zu können wurden sie aufgerollt und im Kryostat (System DITTES-DUSPIVA) unmittelbar vor der Inkubation geschnitten. Die Schnittdicke war für alle Reaktionen 10 µ bzw 12 µ, für die Leucylaminopeptidase-Reaktion 20 µ. Aus der Reihe dieser Serienschnitte wurden jeweils drei mit HE gefärbt, um eine sichere Zuordnung der Enzymaktivitäten zur morphologischen Formation zu ermöglichen. Nach Antrocknen der Schnitte erfolgte die Untersuchung nach den unten angegebenen Methoden der Enzym-Histochemie.

Für die Reaktionen wurden die gleichen Reagenzien verwendet und die Reaktionsbedingungen (Vorbehandlung, Inkubationslösung, -zeit) konstant gehalten, um bei der Auswertung die Intensität der einzelnen Fermentreaktionen in verschiedenen Tumoren vergleichen zu können. Die Reaktionen wurden zeitweise durch mitinkubierte Kontrollschnitte

mit bekanntem Enzymstatus aus Ratten-Nebenniere, menschlicher Placenta und anderen Ovarialtumoren überprüft. Um eine Diffusion von löslichen Fermenten, Farbstoffen, abgelösten Epithelien u.ä. einzuschränken, wurden die Schnitte in getrennten Kammern inkubiert. Es wurden Reaktionsbedingungen, die sich anderen Untersuchern für Schnitte aus dem Ovarium als geeignet erwiesen (KÖNIG 1965) und die in eigenen Vorversuchen brauchbare Ergebnisse gezeigt hatten, ausgewählt.

Histochemische Methoden:

1. Hydrolasen:

a) Phosphomonesterasen
Unspezifische alkalische Phosphatase. Azo-Kupplungsmethode nach PEARSE 1960.
Unspezifische saure Phosphatase. Azo-Simultankupplung nach GROGG und PEARSE 1952.

b) Carbonsäure-Esterasen
Unspezifische Esterasen. Azofarbstoff-Kupplungsreaktion nach NACHLAS und SELIGMAN 1949.
Cholinesterasen.
1) Carbonaphthoxycholinjodid-Azofarbstoff-Methode nach RAVIN 1951.
2) Acetylthiocholin-Metallsalz-Methode nach KOELLE und FRIEDENWALD 1949.

c) Sulfatasen
Zweizeitige Azofarbstoff-Kupplungs-Methode nach RUTENBURG, COHEN und SELIGMAN 1952.

d) Glykosidasen
ß-Glucuronidase. Eisen-Hydroxychinolin-Methode nach FISHMAN und BAKER 1956.
ß-D-Galaktosidase. Zweizeitige Azo-Kupplungsmethode nach RUTENBURG und Mitarbeitern 1958.

e) Peptidasen
Leucin-Aminopeptidase (LAP). Azofarbstoff-Methode nach NACHLAS, CRAWFORD und SELIGMAN 1956.

2. Oxydoreduktasen:

a) Cytochrom-Oxydase
Nadi-Reaktion nach GRÄFF 1936.

b) Bernsteinsäure-Dehydrogenase
Nitro-BT-Methode nach NACHLAS und Mitarbeiter 1957.

c) Steroid-Dehydrogenasen
3-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Methode nach LEVY, DEANE und RUBIN 1959.

B. Kritik der Methodik:

1) Es war verschiedentlich nicht möglich, die Präparate lebensfrisch, d.h. sofort nach der Operation einzufrieren. Wie die Untersuchungen gezeigt haben, ergab diese Verzögerung hinsichtlich der Lokalisation der Fermentaktivität keine differenten Befunde im Vergleich zu sofort untersuchten Tumoren. Die Reaktionsintensität scheint aber nach bis sechsstündigem Liegen (bei Zimmertemperatur) bei der 3-ß-ol-Steroid-Dehydrogenase, der Sulfatase und der Nadi-Oxydase abzunehmen, bei den unspezifischen Esterasen und der sauren Phosphatase zuzunehmen.

2) Weiterhin konnte aus zeitlichen Gründen nicht das ganze Enzymmuster der Tumoren unmittelbar nach der Operation bestimmt werden. Da aus der Literatur (GRAUMANN 1960, KÖNIG 1965) und aus eigenen Versuchen bekannt war, daß nach Aufbewahrung bei - 20 °C alle Hydrolasen nach 4 Wochen noch deutlich lokalisierbare Reaktionen geben, wurden zunächst die instabilen Oxydoreduktasen (innerhalb von 4 Tagen post operationem) untersucht, dann die

stabilen Hydrolasen (innerhalb von drei Wochen post operationem).

3) Bei den Pseudomucincystomen wurde der Schleim vor den Reaktionen nicht aus den Schnitten herausgelöst - er blieb also in den kleinen Cysten liegen -, so daß hierbei durch Pufferwirkung des Schleims vielleicht differente und nicht optimale pH-Bedingungen geschaffen wurden. Wie Schnitte, bei denen das Pseudomucin durch vorheriges Spülen in kaltem Aceton entfernt worden war, gezeigt haben, ergibt dies für die 3-ß-Hydroxysteroiddehydrogenase keine Differenzen hinsichtlich der Lokalisation der Fermentaktivität.

4) Die Auswertung des ß-Glucuronidase-Nachweises nach FISHMAN wird dadurch erschwert, daß die zur Visualisation des Reaktionsprodukts notwendige Berliner-Blau-Reaktion auch Eisen aus Blutpigmenten erfaßt.

III. EIGENE BEFUNDE

1. Follikelcysten:

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um Cysten des Ovars mit glatter Innen- und Außenwand, die bis zu Zitronengröße anwachsen können und dabei die Oberfläche des Ovars vorwölben. Histologisch besteht die Wandauskleidung aus ein - oder mehrschichtiger Granulosa und Theca bzw. nur aus Theca. Ovarialstroma kann an der Wandbildung beteiligt sein.

Die Follikelcysten kommen im geschlechtsreifen Alter vor, vermehrt in der Pubertät und im Klimakterium. Im Kindesalter werden sie nur bei konstitutioneller Pubertas praecox beobachtet. Vereinzelt können sie bei Neugeborenen

gefunden werden.

Bei der geringen Größe der Follikelcysten fehlen meist die mechanischen Voraussetzungen für Verdrängungserscheinungen, Stauung im kleinen Becken, Stieldrehung und ähnliches, weshalb lokale Symptome selten sind. Häufiger sind nach Angaben der Literatur die Kombinationen von Follikelcysten mit Zeichen endokriner Funktionsstörungen: "Metropathia haemorrhagica", Ovulationsverzögerung, Endometriumhyperplasie, konstitutionelle Pubertas praecox (Literatur bei H.H. SCHMID 1955).

Die Follikelcysten sollen aus Graaf'schen oder atretischen Follikeln hervorgehen (Literatur bei KAUFMANN 1957).

Als auslösende Ursache für ihre Entstehung werden in Betracht gezogen:

1) Hypophysäre Dysregulation - ein Überschuß von follikelstimulierendem Hormon (FSH) oder Mangel an Luteinisierungshormon (LH) -,
2) ovarielle Dysfunktion vor allem bei genitaler Hypoplasie oder
3) Entzündung.

Klinik der untersuchten Cysten:

Es wurden sieben Fälle von Follikelcysten an Operationspräparaten untersucht. Die Operation erfolgte in sechs Fällen wegen eines tastbaren Ovarialtumors, in Fall 6 wegen eines kopfgroßen Uterus myomatosus mit Ureterkompression und Pyelonephritis. Anlaß zur gynäkologischen Untersuchung waren Blutungsstörungen (Fall 3, 6 und 7), Dysmenorrhoen (Fall 1, 3 und 7), Descensusbeschwerden bei Fall 4 und Kontaktblutungen bei Cervixcarcinom (Fall 2).

Eine Übersicht über Anamnesen, klinische Symptome und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle II, S. 23
Allgemein fallen Blutungsstörungen in Form praemenstrueller

Schmierblutung, verlängerter oder stark abgeschwächter Regelblutung oder Hypermenorrhoe auf. Bei einer Patientin (Fall 2) liegen eine verlängerte Proliferationsphase und ein viriler Behaarungstyp vor.

Zu Fall 4 scheint bemerkenswert, daß 6 Monate nach der ersten Operation (untersuchte Cyste) das zurückgelassene Ovar wegen eines Cystoma serosum simplex und Follikelcysten exstirpiert werden mußte. - In fünf der sechs Fälle sind anamnestisch oder histologisch genitale Entzündungen nachzuweisen.

Die untersuchten Cysten waren billardkugel- bis faustgroß. Zwischen der Größe der Cysten und der Dauer der Anamnese besteht kein Zusammenhang.

Enzymmuster der Follikelcysten (siehe auch Tabelle II).

Alkalische Phosphatase (aPh): Die Granulosa der Follikelcysten zeigt bei drei Fällen eine schwach positive Reaktion; bei drei weiteren Cysten ist eine Anfärbung nur einzelner Stellen zu beobachten. Einmal ist keine Aktivität nachweisbar.
Die Intensität der Azofarbstoffkupplung in der Theca ist bei fast allen untersuchten Cysten größer als in der Granulosa, doch ist auch hier in keinem Falle eine hohe Aktivität festzustellen.

Im Stroma ist bei der angewandten Methode keine positive Reaktion zu beobachten. Die Kapillarwände reagieren immer stark positiv.

Saure Phosphatase (sPh): In der Granulosa ist eine geringe Aktivität zu erfassen. Bei zwei Cysten bleiben einzelne Stellen ungefärbt.

Die Theca zeigt bei allen Follikelcysten eine geringe oder mäßig starke Aktivität; die Reaktionsintensität ist in jedem Fall stärker als in der Granulosa.

Das Stroma ist bei zwei Fällen schwach gefärbt; im Stroma der übrigen Follikelcysten ist keine Aktivität festzustellen.

Unspezifische Esterasen (uE): In der Granulosa fast aller Follikelcysten sind unspezifische Esterasen histochemisch erfaßbar. Es bestehen zwischen den einzelnen Cysten starke Unterschiede in der Reaktionsintensität.

Die Thecazellschicht zeigt meist nur geringe Aktivität. In der Theca liegende Makrophagen weisen eine sehr hohe Esterasen-Aktivität auf.

Im Stroma ist mit der angewandten histochemischen Methode nur in einem Fall eine geringe Aktivität nachzuweisen, die möglicherweise durch eine lymphocytäre Infiltration bedingt ist.

Cholinesterase (ChE): In einem Fall läßt die Granulosa eine Aktivität der spezifischen Cholinesterase erkennen; bei drei anderen Follikelcysten kann das Ferment in dieser Schicht nicht nachgewiesen werden.

Die Theca zeigt bei der Hälfte der untersuchten Cysten eine mäßige Aktivität, bei der anderen Hälfte kann kein Reaktionsprodukt in der Theca lokalisiert werden.

Im Stroma gelingt der histochemische Nachweis einer Cholinesterase in keinem Fall.

Sulfatase (Sul): Bei vier Follikelcysten ist keine Anfärbung, bei drei eine geringe Anfärbung von Granulosa und Theca festzustellen. Die Farbintensität ist in der Thecazellschicht meist größer als in der Granulosa.
Das Stroma zeigt nur in einem Fall eine schwach positive Sulfatasereaktion.

ß-Glucuronidase (Glu): Der Nachweis der ß-Glucuronidase in der Granulosa gelingt bei zwei, in der Theca bei drei

Follikelcysten. Bei drei Cysten können die diffus verstreuten Farbstoffpartikel nicht lokalisiert werden. Das Stroma läßt in keinem Fall eine Ferment-Aktivität erkennen.

ß-D-Galaktosidase (Gal): Die ß-D-Galaktosidase-Aktivität ist bei den untersuchten Cysten wechselnd hoch. In Granulosa und Theca läßt sich das Ferment bei vier Cysten nachweisen, bei drei anderen Cysten nicht. Die Aktivität in der Theca ist in jedem Fall geringer als in der Granulosa.
Im Stroma gelingt der Ferment-Nachweis nur fleckweise bei zwei Cysten.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Die Granulosa zeigt bei keiner Follikelcyste eine LAP-Aktivität. In einem Teil der Fälle ist in der Theca eine schwache oder mäßig starke Rotfärbung festzustellen.
Im Stroma läßt sich histochemisch keine LAP nachweisen.

Nadi-Oxydase (NO): Der Nachweis einer Nadi-Oxydase-Aktivität gelingt nur in der Theca zweier Follikelcysten, wobei die Aktivitätsverteilung innerhalb dieser Zellschicht nicht einheitlich ist.
In der Granulosa und im Stroma läßt sich keine Nadi-Oxydase erfassen.

Succinodehydrogenase (SDH): Die Succinodehydrogenase kann in Granulosa und Theca aller Follikelcysten nachgewiesen werden, die Aktivität ist in der Granulosa meist höher als in der Theca.

Im Stroma läßt sich in zwei Fällen eine geringe Aktivität erfassen.

Steroiddehydrogenase (StDH): Die spezifische 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase kann bei fünf Cysten in Granulosa und

Theca lokalisiert werden. Zweimal ist die Aktivität in der Theca deutlich höher als in der Granulosa. In einem Fall reagieren nur abgeschilferte Granulosazellen positiv.
Im Stroma kann keine Steroiddehydrogenase nachgewiesen werden.

Auswertung:

Das Enzymmuster der Strukturen des normalen Ovars ist bekannt. (Tabelle I, S. 12). Der Vergleich der gefundenen Enzymmuster zeigt:

1. Die Fermentmuster der Wände von Follikelcysten stimmen mit den Mustern atresierender Tertiär-Follikel überein.
2. Der positive Ausfall der ß-D-Galaktosidase- bzw. Sulfatasereaktion bei manchen Follikelcysten (Fall 1 - 3) läßt eine partielle Luteinisierung ihrer Wandschichten vermuten.
3. Im Gegensatz zu Tertiärfollikeln, bei denen die Theca eine höhere Fermentaktivität als die Granulosa aufweist, ist in manchen Fällen der Follikelcysten bei dem Nachweis der Phosphatasen, Esterasen, ß-Galaktosidase, Succinodehydrogenase und Steroiddehydrogenase eine intensivere Reaktion in der der Granulosa entsprechenden Deckzellschicht als in der darunterliegenden "thecalen" Schicht festzustellen.
4. Die in jedem Fall nachweisbare Steroiddehydrogenase-Aktivität ist teils geringer (Fall 1, 3, 4), teils höher (Fall 2, 5, 6) als die Aktivität in den entsprechenden Wandschichten Graaf'scher Follikel.

Diskussion:

Die weitgehende Übereinstimmung der Enzymmuster kann auf eine Entstehung der Follikelcysten aus nicht gesprungenen Graaf'schen Follikeln hinweisen. In sechs der sieben

Fälle mit Follikelcysten beweist eine anamnestisch oder histologisch erfaßte abgelaufene oder bestehende genitale Entzündung, daß eine Ovulation durch entzündliche Induration des Stroma und Verdickung der Tunica albugiena verhindert wurde, was zu einer Follikelpersistenz führte. Doch ist die Aktivität mehrerer der nachgewiesenen Enzyme in der Deckzellschicht der Follikelcysten im Gegensatz zu dem Verhältnis in Graaf'schen Tertiärfollikeln höher als in der "thecalen" Schicht. Hieraus ist auf die Entstehung einer Follikelcyste nicht nur durch Persistieren mit andauernder Sekretion, sondern auch durch echtes Wachstum zu schließen. Diese letzte Annahme trifft nach den histochemischen Befunden aber nur für einen Teil der Follikelcysten zu.

Korrelationen zwischen klinischen und histochemischen Befunden bestehen hinsichtlich der Steroiddehydrogenaseaktivität und Blutungsstörungen. B i hohen Steroiddehydrogenaseaktivitäten der Cystenwand werden verlängerte und verstärkte Blutungen beobachtet. In diesen Fällen kann die Steroidhormonproduktion der Cysten die Ursache der Blutungsstörung sein. Dagegen glauben ROMAN (1961) und STEINER (1964), daß in Fällen mit klinischen Zeichen erhöhter oestrogener Aktivität durch die Cysten primär der Oestrogenstoffwechsel der Ovarien gestört und sekundär durch Rückkopplung über eine gesteigerte hypophysäre Stimulation die Oestrogenproduktion im normalen funktionellen Ovargewebe erhöht wird.

Zusammenfassung:

Das Fermentmuster der Wände von Follikelcysten stimmt mit dem Muster atresierender Tertiärfollikel annähernd überein.

Follikelcysten entstehen wahrscheinlich aus persistierenden Tertiärfollikeln. Als Ursache des Persistierens ist eine entzündungsbedingte Induration des Ovarstromas anzunehmen.

Gynäkologische Anamnese:	Nr. 1	2	3	4	5	6	7
Alter (Jahre)	37	35	29	46	45	37	21
Menarche mit (Jahre)	12	17	13	13	12	12	11
Periode: Länge (Tage)	28	28	26-28	26-28	25	28	14-90
Blutungsdauer (Tage)	5-6	10	6-7	3	6	5	10-12
Regelmäßigkeit	+	++	+	+	+	+	-
Stärke (+ Hypomen.) (++++ Hypermen.)	++	++	++	++	++	++	+++
Prämenstr.Schmieren	-	-	+	-	-	-	-
Nachschmieren	-	-	-	-	+	+	-
Verlängerte Prolif.phase	-	+	-	-	-	-	
Monophasischer Cyclus	-	-	-	-	-	-	+
Schwangerschaften/Aborte	2/1	4/2	1/0	0	2/0	2/0	0
Klimakterium	-	-	-	-	-	-	-
Menopause vor (Jahre)	-	-	-	-	-	-	-
Frühere Beschwerden:							
Menorrhagien	-	-	+	-	-	-	-
Metrorrhagien	-	-	-	-	-	-	-
Schmerzen	+	+	+	-	-	-	+
Entzündung	+	+	-	-	+	-	+
Sterilität	-	-	-	+	-	-	+
Jetzige Beschwerden:							
Menorrhagien	-	+	+	-	+	+	+
Metrorrhagien	-	-	-	-	-	-	+
Amenorrhoe	-	-	-	-	-	-	-
Schmerzen	+	-	+	-	-	+	+
Entzündung	-	-	-	+	+	+	-
Anamnesendauer (Monate)	1		3	2	0	12	36
Status: Habitus	oB.	asth.	oB	oB	oB	oB	oB
Behaarung	♀	♂	♀	♀	♀	♀	♀
Operation - Histologie:							
Cystengröße: bis billardkugelgroß	+	+			+	+	+
bis hühnereigroß			+				
bis faustgroß				+			
Cystenepithel: einschichtig	+	+					+
mehrschichtig			+	+	+	+	
Proliferation	-	-	-	-	-	-	-
Uterusvergrößerung	-	+	-	-	Myome	Myome	
Uterushypoplasie	-	-	-	-	-	-	-
Cervixpolypen	-	-	-	-	-	-	
Endometrium: o.B.	-	+				o.B.	
atrophisch							
hyperplastisch					+		
glandulär-cystisch							
unregelmäßig				+			

Tab. IIa: Klinik der Follikelcysten.

Nr.		1	2	3	4	5	6	7
aPh	a	++	+	-/+	-/+	-	-	+
	b	-	+	-/+	-	-/+	-/+	++
	c	-	-	-	-	-	-	-
sPh	a	+	-/+	-/+	+	-	+	+
	b	+/++	+/++	-	-	-/+	-	+++
	c	-	-	-	-	-	-	+
uE	a	+	+++	++	-	+	+/++	
	b	+ 1)	+	+	- 2)	-	+	
	c	+	-	-	-	-	-	
ChE	a	++	-	-	-	?		
	b	+	++	-	-	?		
	c	-	-	-	-	?		
Sul	a	++	-?	+	-	-	-?	+
	b	+	-	++	-?	-	-?	++
	c	-	-	-	-	-	-	+
Glu	a	+	-	+?	+	?	-?	
	b	+?	++?	+	-?	-	-?	
	c	-	-	-	-?	-	-	
Gal	a	++	+/++	-/+	-/+		-	-?
	b	+/++	-/+	-	-		-	+
	c	-/+	-	-	-		-	-
LAP	a	-	- 3)	-	-	-	-	-
	b	-	-	-/++	-	-	-	++
	c	-	-	-	-	-	-	-
NO	a		-	-	-	-	-	
	b		++	-	-/+	-	-	
	c		-	-	-	-	-	
SDH	a	+	+	++	++	+	++	+
	b	+	+	+	+	+	+	+
	c	-	-?	+	+	-	-	-
StDH	a	-	++	+	+	++ 4)	+	+
	b	+	-?	+	+	-	++	++
	c	-	-	-	-	-	-	-

Tab. IIb: Enzymmuster der Follikelcysten.

1) Einzelzellen in der Theca +++/2) Einzelzellen, Makrophagen
3) atresierender Tertiärfollikel ++
4) abgeschilfertes Epithel; intaktes Epithel -
a: Granulosa; b: Theca; c: Stroma

Die Möglichkeit eines Übergangs von der Retentionscyste in ein Blastom scheint zu bestehen.

Als Abkömmlinge der Tertiärfollikel enthalten die Follikelcysten funktionelles Gewebe; sie können in einem Teil der Fälle durch Oestrogenproduktion klinische Symptome wie Blutungsstörungen infolge Endometriumhyperproliferation verursachen.
Tabelle IIa und IIb Seite 23 und 24.

2. Einfache seröse Cystome (Cystoma serosum simplex)

Die Wand dieser Neubildungen besteht aus einer meist derben Bindegewebsschicht, die innen mit einem flachen einschichtigen Epithel ohne papilläre Proliferation bedeckt ist. Ein Flimmerbesatz läßt sich oft nur schwer nachweisen. Die Außenflächen der Cysten ist glatt. Selten sind im Bindegewebe der Wand noch kleine Cystchen zu finden. Der Cysteninhalt besteht aus einer klaren, dünnen, eiweißhaltigen Flüssigkeit.

Klinisch äußern sich die einfachen serösen Cystome selten durch Blutungsstörungen - die Periode ist in 80 % normal (A.MAYER 1926) - andererseits scheint die Fertilität bei Cystomträgerinnen merklich gestört zu sein. In einigen Fällen wurde auch eine gleichzeitige genitale Hypoplasie beschrieben (H.H. SCHMID 1955).

Außer der Entstehung aus dem Keimepithel, dem Müller-Gang-Epithel u.a. entsprechend den anderen Cystomen wird für das Cystoma serosum simplex noch die Umwandlung mehrschichtigen Granulosaepithels in einschichtig zylindrisches bis abgeplattetes, selbständig proliferierendes und sezernierendes Epithel diskutiert (PFANNENSTIEL, MARTIUS 1964) neuerdings auch die Entstehung aus Endometrioseherden (DUBRAUSZKY 1957).

Klinik der untersuchten Cysten

Zur Untersuchung kamen 11 einfache seröse Cystome. Die Diagnose eines Ovarialtumors war in den meisten Fällen bei einer gynäkologischen Untersuchung wegen Blutungsstörungen gestellt worden.

Bei sieben Patientinnen wurde die Cyste ausgeschält, bei vier Patientinnen wurde wegen Uterusvergrößerung unklarer Genese (Fall 3 und 7), Carcinoma colli II (Fall 5) und wegen Descensus vaginalis mit relativer Harninkontinenz (Fall 9) gleichzeitig der Uterus exstirpiert.

Eine Übersicht über Anamnesen, klinische Symptome und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle III.

Die klinischen Befunde ergeben zusammengefaßt folgendes Bild: Erhebliche Unregelmäßigkeiten der Periode werden von 3 der 11 Patientinnen angegeben, wobei die Periodendauer wechselnd verkürzt oder verlängert (2 Fälle) oder nur verkürzt (1 Fall) ist. In 7 Fällen wird von Hypermenorrhoe berichtet, einem Symptom,das im gesamten Untersuchungsgut (42 Tumoren) nur 12 mal beobachtet wurde. 2 Frauen hatten einen vergrößerten Uterus ohne nachweisbare Myome. Bemerkenswert scheint auch die primäre Sterilität bei 2 Patientinnen. Zählt man hier eine Patientin (Fall 4 der Follikelcysten), bei der 6 Monate nach der ersten Operation ein seröses Cystom des gegenseitigen Ovars exstirpiert wurde, noch hinzu, so sind 3 der insgesamt 6 beobachteten sterilen Frauen (spätere) Cystomträgerinnen. - Die übrigen Symptome sind nicht häufiger im Vergleich mit den anderen untersuchten Cysten.

Enzymmuster der einfachen serösen Cystome (siehe Tab.III)

Alkalische Phosphatase (aPh): Das Epithel zeigt bei 7 der 9 untersuchten Cystome keine erfaßbare Aktivität, während bei den anderen 2 Fällen geringe diffus in den Epithel-

zellen verteilte Farbstoffniederschläge zu erkennen sind. Der Flimmerbesatz der Epithelien ist stark angefärbt. Zweimal ist in autolytischen Geweben fleckförmig eine deutliche Aktivität nachzuweisen.

Die Kapillaren des subepithelialen Bindegewebes reagieren in jedem Fall stark positiv. Infolge der Diffusion des Reaktionsprodukts ist perikapillär in fast allen Fällen eine Anfärbung des Gewebes festzustellen. Das übrige subepitheliale Bindegewebe bleibt ungefärbt.

Im Stroma zeigt keines der serösen Cystome eine histochemisch erfaßbare Aktivität.

Saure Phosphatase (sPh): Bei zwei Cystomen läßt sich im gesamten Epithel, bei drei weiteren Cystomen nur stellenweise in Beziehung zu Nekrosen eine Aktivität der sauren Phosphatase erfassen. Die Epithelien der übrigen Cystome sind nur unspezifisch rötlich angefärbt. Im unveränderten subepithelialen Bindegewebe ist eine nur geringe Anfärbung zu erkennen, die wahrscheinlich auf der Diffusion des Farbstoffs vom Epithel her beruht. Nekrobiotische Bezirke, in die es zum Teil geblutet hat, reagieren stark positiv.

Im Stroma läßt sich in keinem Fall eine Aktivität der sauren Phosphatase nachweisen.

Unspezifische Esterasen (uE): In fast allen serösen Cystomen zeigt das Epithel einen positiven Reaktionsausfall (Abb. I)
Im subepithelialen Bindegewebe gelingt der Nachweis einer Aktivität unspezifischer Esterasen nur in Entzündungszellen und Makrophagen.

Im Stroma der Cysten ist histochemisch keine Aktivität zu erfassen.

Cholinesterase (ChE): Das Epithel zeigt in zwei Fällen eine geringe Aktivität der spezifischen Cholinesterase.

Bei den übrigen untersuchten Cysten gelingt es nicht, die Farbstoffteilchen zu lokalisieren.

Zweimal läßt sich im subepithelialen Bindegewebe eine geringe Cholinesterase-Aktivität erfassen.

Im Stroma der Cysten kann kein Reaktionsprodukt festgestellt oder lokalisiert werden.

Sulfatasen (Sul): Bei neun der untersuchten Cystome läßt sich im Epithel keine Sulfatasen-Aktivität nachweisen; positiv reagieren die Epithelien von Tu 2 (Abb. 5) und abgeschilferte Epithelzellen von Tu 53 (Fall 11).

Das Stroma wird in keinem Fall angefärbt.

ß-Glucuronidase (Glu): In vier Fällen kann eine geringe ß-Glucuronidase-Aktivität im Epithel lokalisiert werden. Subepitheliales Bindegewebe und übriges Stroma zeigen keine Berliner-Blau-Niederschläge.

ß-D-Galaktosidase (Gal): Die ß-D-Galaktosidase-Aktivität wechselt von Cyste zu Cyste erheblich. Bei sechs Cystomen ist eine geringe bis hohe Aktivität im Epithel festzustellen, bei vier anderen Cystomen zeigt das Epithel keine Anfärbung.

Im subepithelialen Bindegewebe und Stroma läßt sich bei den im Epithel negativen Cysten keine Aktivität, bei den übrigen Cysten eine nur geringe Aktivität nachweisen.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Der Nachweis einer Aktivität der LAP im Epithel gelingt einmal an umschriebener Stelle (Abb. 2). Lediglich das subepitheliale Bindegewebe zeigt bei vier Cystomen eine wahrscheinlich unspezifische schwache Rotfärbung.

Nadi-Oxydase (NO): Bei drei serösen Cystomen läßt sich im Epithel histochemisch die Nadi-Oxydase erfassen. Bei

zwei dieser Cystome ist auch subepithelial eine geringe Aktivität nachzuweisen. Im Stroma kann keine Fermentaktivität lokalisiert werden.

Succinodehydrogenase (SDH): Die SDH zeigt in den Epithelien fast aller serösen Cystome eine hohe Aktivität. Subepithelial und im übrigen Stroma kann in der Hälfte der Fälle eine geringe Aktivität nachgewiesen werden.

3-ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase (StDH): Drei Cystome zeigen in keiner ihrer Strukturen eine histochemisch erfaßbare Aktivität. Ein geringer Niederschlag des Reaktionsprodukts in den Epithelien ist sechsmal festzustellen. Zwei Cystome weisen im gesamten Epithel, zwei weitere nur an einzelnen Stellen eine hohe Steroiddehydrogenase-Aktivität auf (Abb. 3 und 4).

Subepithelial ist nur zweimal eine geringe Aktivität zu lokalisieren. Im Stroma gelingt der Nachweis des Ferments in keinem Fall.

Auswertung:

Die Enzymmuster der Strukturen des normalen Ovars sind bekannt (Tabelle I). Ein Vergleich der gefundenen Enzymmuster zeigt:

1. Die Fermentmuster der Epithelien der serösen Cystome und des Germinalepithels normaler Ovarien stimmen weitgehend überein. Die Aktivitäten der alkalischen und sauren Phosphatasen, Cholinesterase, ß-Glucuronidase und Nadioxydase entsprechen fast immer den Fermentaktivitäten im Oberflächenepithel des Ovars.
2. Eine Steroiddehydrogenase-Aktivität gleichzeitig mit positiven unspezifischen Esterasen- und Cholinesterase-, Sulfatase- oder ß-Glucuronidase-Reaktionen ist bei Patientin 1, (3), 4 und 7 vorhanden, eine hohe Steroiddehydrogenase-Aktivität bei Patientin 10.

Klinisch sind bei diesen Fällen mehrmals Zeichen einer vermehrten Oestrogenproduktion wie Uterusvergrößerung, Unregelmäßigkeit der Periode, Cervixpolypen und Hypermenorrhoen nachzuweisen.

3. Keine Steroiddehydrogenase-Aktivität ist bei Patientin 5, 6 und 8 festzustellen. Auch die übrigen nachgewiesenen Fermente zeigen eine nur geringe Aktivität. Den histochemischen Befunden entspricht das Fehlen einer auf eine verstärkte Oestrogenwirkung hinweisenden klinischen Symptomatik.

Diskussion:

Als Ausgangsstrukturen für die serösen Cystome und Cystadenome werden in der Literatur verschiedene Ovarformationen und Gewebsversprengungen diskutiert. Aufgrund der weitgehenden Übereinstimmung der Enzymmuster von Cystomepithel und Keimepithel scheint es möglich, daß seröse Cystome durch Invagination des Germinalepithels oder des multipotenten Coelomepithels entstehen. Ursache der Invagination könnte eine Entzündung (GÖGL und LANG 1955, LAMBERT 1964) oder eine mesenchymale Proliferation mit Papillen- und sekundärer Cystenbildung (DeBRUX 1961, PIERSON 1964) sein.

Genitale Entzündungen sind nur in 30 % der eigenen Fälle anamnestisch oder histologisch nachzuweisen; die pathogenetische Bedeutung der Entzündung kann aufgrund dieses Befundes weder bestätigt noch abgelehnt werden.

Die klinische Symptomatik der Steroiddehydrogenase-enthaltenden Cystome gleicht der bei persistierenden Follikeln bzw. Follikelcysten; Hypermenorrhoen, Verlängerung der Proliferationsphase und monophasische Cyclen werden beobachtet. Diese Symptome können wie bei den Follikelcysten auf die funktionelle Aktivität der Cystenwände zurückgeführt werden. Für die Annahme einer Hormonproduktion durch

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gynäkologische Anamnese:											
Alter (Jahre)	21	43	40	19	58	51	51	48	42	34	28
Menarche mit (Jahre)	11	19	13	12	14	14	14	14	13	13	14
Periode: Länge (Tage)	14-90	14-32	28	29	(28)	28	14-42	7	(28)	28	21-35
Blutungsdauer(Tage)	-12	5	8	5	(4)	4	4	4	(8)	8	7
Regelmäßigkeit	-	-	+	+	(+)	+	+	+	(+)	+	-
Stärke (normal ++)	+++	++	++++	+++	(++)	+++	+	+++	+++	++/+++	+++
Prämenstr.Schmieren	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nachschmieren	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Monophasischer Cyclus	+									-	-
Schwangerschaften/Aborte	0	2/0	4/0	1/0	0	0	4/0	4/0	4/2	2/0	4/2
Klimakterium	-	?	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Menopause vor (Jahre)	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-
Frühere Beschwerden:											
Menorrhagien	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Metrorrhagien	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-
Schmerzen	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Entzündung	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Sterilität	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Jetzige Beschwerden:											
Menorrhagien	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-
Metrorrhagien	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Amenorrhoe	-	-	-	-		-	+	-		-	-
Schmerzen	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-
Entzündung	-	-	-	-	-	(+)	-	+	+	-	-
Anamnesedauer (Monate)	36	24	40	12	1	6	7	6		12	7
Status: Habitus	oB	oB	oB	oB	oB	oB	athl	oB	oB	oB	oB
Behaarung	♀	♂	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀
Operation - Histologie:											
Cystomgröße:											
bis billardkugelgroß	+		+				+			+	
bis faustgroß				+	+	+		+			
über faustgroß		+							+		+
Cystomepithel: einschichtig	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proliferationen	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Atypien	-	-	-	-	-	-	-			-	-
Uterusvergrößerung	-	M/om	+	-	-	-	+	-	-	-	-
Uterushypoplasie	-			-	-	+	-	-	-	-	-
Cervixpolypen								+	-	+	
Endometrium: oB		oB	oB				oB				
atrophisch					+				+		
hyperplastisch											
Besonderheiten: Gleichzeitig Follikelcysten	+				+			+		+	
Carcinoma colli II					+						
Pos.Gravindex ohne Gravidität							+				

Tab. IIIa: Klinik der einfachen serösen Cystome.

Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	a	+1	-	-	+	-/+	-	-2	-	-4	-	-
aPh	b	-	-	-	+	-	-	-	3+	-5	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a	-	+5	++	-/+	-2	-/+	-/+	-	+5	-	-
sPh	b	-	+5	+6	-	-	-	+	-	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a		++	++	++	-/+	-	++	++	+++	+	+
uE	b		-4	+6	-	-	-	-6	+	-/+	-	-
	c		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a		-	(+)	+		?	?	-	+	?	
ChE	b		+	+	-		?	?	-	-	?	
	c		-	-	-		?	?	-	-	?	
	a	++	-	-	-	-	-	-/+	-	-	-	-2
Sul	b	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	c	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a	+?	?	?	+		+	-		+		(+)
Glu	b	-?	?	?	-		-	-		-		-
	c	-	?	-	-		-	-		-		-
	a	-	++	++	+7	-	-	+	-		+	++
Gal	b	-	+	+	+	-	-	-/+	-		-	+
	c	-	-/+	+	-/+	-	-	-/+	-		-	+
	a	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
LAP	b	-	-	+3	-	-	-	+3	-	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a			++	-	-	-/+	-	+	-	-	
NO	b			+	-	-	-	-	+	-	-	
	c			-	-	-	-	-	-/+	-	-	
	a	+	++	++	++	++	++	++	-	+++	+	++
SDH	b	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+
	c	-	-	+	-	+	-/+	+	-	+	-	-
	a	++	+	++	-/+	-	-	++	-	+	++	+
StDH	b	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. IIIb: Enzymmuster der einfachen serösen Cystome

1) Flimmerbesatz stark positiv
2) abgeschilferte Epithelien positiv
3) diffuse Anfärbung 4) einzelner Fleck stark positiv
5) Blutungen / Autolysen stark positiv
6) Entzündungszellen / Makrophagen stark positiv
7) basal höhere Aktivität
a: Epithel; b: subepith.Bindegewebe; c: Stroma

die Cysten spricht der in diesen Fällen (1/4 der untersuchten Cystome) zum Teil stark positive Ausfall der Steroiddehydrogenase-Reaktion, während bei sicher nicht endokrin aktiven Cystomen dieses Ferment fehlt.

Neue Berichte der Literatur bestätigen diese Befunde. FOX (1965) fand bei 32 serösen Cystomen von Frauen in der Menopause in etwa 25 % eine erheblich verstärkte Oestrogenwirkung.

Nicht mehr vertretbar ist die Ansicht, seröse Cystome verdrängten in Fällen mit Blutungsstörungen nur das funktionelle Ovargewebe und führten dort zu reaktiven Hyperaemie mit entsprechend erhöhter funktioneller Leistung.

Zusammenfassung:

1. Seröse Cystome leiten sich wahrscheinlich vom invaginierten Germinalepithel oder dessen Vorstufe, dem multipotenten Coelomepithel ab. Ein Beweis aufgrund der Untersuchung gelingt nicht.

2. Die Möglichkeit einer endokrinen Aktivität der serösen Cystome wird durch die Untersuchungen belegt. In Übereinstimmung mit der neuen Literatur (BAYLY 1956, FOX 1965) werden in etwa 30 % Zeichen einer verstärkten Oestrogenproduktion gefunden. Symptome einer ovariellen Unterfunktion werden in ca 25 % beobachtet; bei diesen Fällen ist die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase histochemisch nicht nachweisbar.

Tabelle IIIa und IIIb Seite 32 und 33.

3. Papilläre seröse Cystome
(Cystadenoma serosum papillare ciliatum)

Diese häufig doppelseitig auftretenden, intraligamentär entwickelten Cysten sind durch die papillären Proliferationen ihres vorwiegend niedrigzylindrischen, stellenweise

flimmernden Epithels und durch den klaren, serösen, meist unter hohem Druck stehenden Cysteninhalt charakterisiert. Das Epithel kann auch hochzylindrisch oder - als Ausdruck der starken proliferativen Tendenz - mehrschichtig sein. Wucherungen durch die Cystenwand nach außen und der Übergang in die destruierende maligne Form sind nicht selten. Nur bei größeren Cysten werden lokale Symptome festgestellt. Menstruationsstörungen werden nicht oft beobachtet. Nach A. MAYER (1926) ist die Periode sogar häufiger regelmäßig (89 %) als bei den einfachen serösen Cystomen (79 %). Auffallend ist aber die deutliche Verminderung der Fertilität. A. MAYER berichtet von Sterilität bei 25 %, H.H. SCHMID (1955) von primärer Sterilität bei 20 %, von sekundärer Sterilität - ohne erkennbare mechanische Ursache wie Cervixriss oder Cervixstenose - bei 34 % der Patientinnen. Zwei Drittel der papillären Cystome werden in der geschlechtsreifen Zeit, ein Drittel erst nach der Menopause bemerkt. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 4. Lebensjahrzehnt.

Klinik der untersuchten Cysten:

Es wurden 4 Fälle von papillären serösen Cystomen an Operationspräparaten untersucht. Die Operation erfolgte in allen Fällen wegen eines tastbaren Ovarialtumors. Die Diagnose des Tumors war bei Untersuchungen wegen Darmblutung (Fall 1), Genitalprolaps (Fall 2), Unterbauchschmerzen (Fall 3) und Menometrorrhagien (Fall 4) gestellt worden.

Eine Übersicht über Anamnesen, klinische Symptome und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle IV, Seite 39 .

Im klinischen Bild der untersuchten Patientinnen mit papillären Cystomen finden sich keine Blutungsstörungen, die ursächlich mit den Ovarialcysten in Zusammenhang gebracht werden könnten. Die von Patientin 4 angegebenen Blutungsstörungen können als klimakterische Erscheinungen

gedeutet werden.

Auffallende histologische Befunde zeigen Patientin (1) und (3). Bei Patientin (1) findet man eine adenomartige Hyperplasie der Cervix bei sonst regelrechtem atrophischem Endometrium; bei Patientin (3) ein bis 10 mm hohes hyperplastisches, z.T. polypöses Endometrium in fortgeschrittener Sekretionsphase (23. Tag post menstruationem). Ungewöhnlich ist bei dieser Frau auch die geringe Größe des Uterus nach 4 Schwangerschaften (2 Geburten, 2 Aborte).

Enzymmuster der papillären Cystome (siehe Tab. IV, S.40)

Alkalische Phosphatase (aPh): Im intakten Epithel der drei untersuchten papillären Cystome ist einmal eine mäßig starke Aktivität nachzuweisen. Abgeschilferte degenerierende Epithelien zeigen keine Anfärbung. Der Flimmerbesatz der Epithelzellen läßt eine hohe Fermentaktivität erkennen.

Die Kapillaren des Stromas reagieren stark positiv; im Stroma selbst wird keine Aktivität gefunden.

Saure Phosphatase (sPh): Das Epithel zeigt in allen Fällen eine Reaktion. Die sauren Phosphatasen sind vorwiegend an den Zellmembranen lokalisiert.

Im subepithelialen Bindegewebe ist nur einmal eine schwache Aktivität festzustellen. Alte nekrobiotische Blutungsherde sind intensiv rot gefärbt. Das Stroma der Cystome zeigt in keinem Fall eine Anfärbung. Eine stark positive Reaktion findet sich in den in der Cystenwand von Tumor 10 (Fall 1, 61-jährige Patientin) liegenden Thecaorganen.

Unspezifische Esterasen (uE): sind in den Epithelien aller papillären Cystome nachweisbar. Das subepitheliale Bindegewebe und das übrige Stroma sind nicht angefärbt. Nekrobiotische Bezirke, Entzündungszellen und die Theca-

organe bei Fall 1 zeigen eine stark positive Reaktion.

Cholinesterase (ChE): Bei allen untersuchten papillären Cystomen kann die Cholinesterase im Epithel nachgewiesen werden. Im subepithelialen Bindegewebe läßt sich nur teilweise eine Aktivität erfassen.

Das Stroma zeigt in einem Fall an einzelnen Stellen einen positiven Reaktionsausfall.

Sulfatasen (Sul): Der Nachweis von Sulfatasen gelingt in keinem der vier untersuchten papillären Cystome.

ß-Glucuronidase (Glu): In den Epithelien aller papillären Cystome können Berliner-Blau-Niederschläge lokalisiert werden. Im subepithelialen Bindegewebe werden nur einmal blaue Farbstoffpartikel festgestellt. Das Stroma zeigt keine Aktivität.

ß-D-Galaktosidase (Gal): Eine Aktivität läßt sich im Epithel beider untersuchten papillären Cystome nachweisen (Abb. 8). Im subepithelialen Bindegewebe gelingt der Nachweis nur an einzelnen Stellen. Fleckweise kann auch im Stroma eines Cystoms eine geringe Aktivität erfaßt werden.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Keines der untersuchten Cystome zeigt eine LAP-Aktivität.
Ein in der Wand von Tumor 10 (Fall 1) liegender geschrumpfter Tertiär-Follikel reagiert ebenso wie abgeschilferte nekrotische Epithelien stark positiv.

Nadi-Oxydase (NO): Bei zwei von vier untersuchten Cystomen läßt sich im Epithel eine geringe Aktivität erfassen.
Im Stroma gelingt der Nachweis dieses Fermentes in keinem Fall.

Succinodehydrogenase (SDH): Die SDH zeigt in den Epithelien aller papillären Cystome eine hohe Aktivität. Auch im Stroma

kann das Ferment in geringerer Aktivität nachgewiesen werden.

3-ß-ol-Steroiddehydrogenase (StDH): Bei drei von vier untersuchten papillären Cystomen ist im Epithel die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase vorhanden. Im subepithelialen Bindegewebe und in geringerer Dichte auch im Stroma lassen sich feine blauschwarze Granula lokalisieren. Die Abnahme der Reaktionsintensität vom Epithel weg läßt aber die stromale Aktivität als Diffusionsartefakt erscheinen.

Auswertung:

1. Die Epithelien der papillären Cystome zeigen eine hohe, das anliegende Stroma eine viel geringere Stoffwechselaktivität.
2. Es bestehen Unterschiede zum Fermentmuster der einfachen serösen Cystome: Saure Phosphatase, Glucuronidase, Succinodehydrogenase sind bei den papillären Cystomen immer positiv, Cholinesterase und Steroiddehydrogenase häufiger positiv als bei den einfachen serösen Cystomen.
3. Mit dem Enzymmuster einer der Strukturen des Ovars kann keine Übereinstimmung gefunden werden.
4. Drei der vier untersuchten Cystome stammen von Frauen jenseits der Menopause. Bei diesen drei Patientinnen besteht klinisch kein Hinweis auf eine verstärkte oestrogene Aktivität. Die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase ist in der Cystenwand vorhanden.
5. Bei einer Patientin (Fall 3) ist klinisch eine Hypermenorrhoe und ein vergrößerterter livide verfärbter Uterus mit hyperplastischem, zum Teil polypösem Endometrium zu beobachten. Enzymhistochemisch läßt sich hier im Cystom in mehreren Schnitten keine Steroiddehydrogenase-Aktivität erfassen. Auch in mehreren

Schnitten aus den doppelseitig vorhandenen Fibromen ist keine Steroiddehydrogenase-Aktivität nachweisbar.

Diskussion:

Die histochemischen Befunde zeigen, daß das Epithel der papillären Cystome gegenüber dem einfacher seröser Cystome eine gesteigerte Stoffwechselaktivität besitzt. Das Enzymmuster des subepithelialen Bindegewebes unterscheidet sich nicht von dem einfacher Cystome. Die vorliegende Untersuchung stützt die Hypothese von LAMBERT und deBRUX (1964), daß einfache seröse und papilläre Cystome (zilioepitheliale seröse Cystome) aus dem gleichen Muttergewebe entstehen, und daß das Ausmaß der epithelialen Stoffwechselaktivität bzw. Proliferation bestimmend ist für das histologische Bild des Tumors. Sie widerspricht der Ansicht HORALEKs (1959), daß die Proliferation des mesenchymalen Stromas den bedeutendsten Faktor in der Pathogenese seröser Cystome darstellt.

Der positive Ausfall der Steroiddehydrogenase-Reaktion bei drei papillären Cystomen ohne klinische Zeichen einer hormonellen Aktivität spricht für eine Beteiligung dieser Tumoren an der Oestrogenproduktion in nur geringem Maße. Die Inkongruenz zwischen klinischem und histochemischem Befund bei Patientin 3 kann auf der hormonellen Aktivität eines der Tumoren beruhen, auch wenn in mehreren Schnitten aus der Wand des Cystoms und aus beiden Fibromen keine Thecaorgane oder Zellnester mit histochemisch nachweisbarer 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase-Aktivität gefunden worden sind.

Zusammenfassung:

Papilläre Cystome weisen im Epithel eine hohe Ferment-Aktivität auf. Sie stellen wahrscheinlich die aktivere Form der zilioepithelialen serösen Cystome dar. Sie zeigen die gleiche Pathogenese wie einfache seröse Cystome.

Gynäkologische Anamnese:	Nr. 1	2	3	4
Alter (Jahre)	61	68	41	46
Menarche mit (Jahre)	14	14	18	13
Periode: Länge (Tage)	(28)	(28)	18	(42-56)
Blutungsdauer (Tage)	(4-5)	(4-5)	5-6	(10-14)
Regelmäßigkeit	(+)	(+)	+	(-)
Stärke (normal ++)	++	++	++++	+
Prämenstr.Schmieren	-	-	-	-
Nachschmieren	-	-	-	-
Verlängerte Prolif.phase				(+1963)
Schwangerschaften/Aborte	2/1	2/0	3/0	4/2
Klimakterium	-	-	?	(1963)
Menopause vor (Jahre)	13	17	-	1
Frühere Beschwerden:				
Menorrhagien	(+1952)	-	+	(+1963)
Metrorrhagien	(+1952)	-	-	(+1963)
Schmerzen	-	-	+	-
Entzündung	+	-	-	+
Sterilität	-	-	-	-
Jetzige Beschwerden:				
Menorrhagien	-	-	+	-
Metrorrhagien	-	-	-	-
Schmerzen	-	-	+	-
Entzündung	-	-	-	-
Anamnesedauer (Monate)	1/2	6	36	
Status: Habitus	oB	oB	oB	pykn.
Behaarung	♀	♀	♀	♀
Operation -Histlogie:				
Cystengröße:				
bis billardkugelgroß			+	+
über fasutgroß	+	+		
Cystomepithel:				
einschichtig	+			+
mehrschichtig		+		
Proliferationen	+	+	+	+
Atypien	-	-	-	-
Uterusvergrößerung	+	-	+	-
Uterushypoplasie	-	+	-	+
Cervixpolypen	-	-	-	(+1963)
Cervixhyperplasie	+	-	-	-
Endometrium:				
atrophisch	+	+		
hyperplastisch			+(10mm)	
unregelmäßig				(+1963)
Besonderheiten:				
Gleichzeitig Follikel-cysten	+			+
Fibrome (beidseits)			+	
Dermoidanteile		+		

Tab. IVa: Klinik der papillären serösen Cystome.

Nr.		1	2	3	4
aPh	a	- 1	- ?	++ 2	
	b	-	- ?	-	
	c	-	- ?	-	
sPh	a	+	+/++	++ 4	+
	b	- 3	-	+ 4	-
	c	-	-	-	-
uE	a	++	+	- 3	+
	b	- 4	-	- 5	-
	c	-	-	-	-
ChE	a	++	++	-/+	
	b	-/+	+	-	
	c	-/+	-	-	
Sul	a	-	-	-	-
	b	-	-	-	-
	c	-	-	-	-
Glu	a	+/++	+	+	+
	b	+	-	-	-
	c	-	-	-	-
Gal	a	+/++	++		
	b	-/+	-/+		
	c	-	-/+		
LAP	a	-	-	- 4	-
	b	-	-	-	-
	c	- 6	-	-	-
NO	a	-	-/+	+	-
	b	-	-	-	-
	c	-	-	-	-
SDH	a	++	++	++	++
	b	++	-	+	+
	c	+	-/+	+	+
StDH	a	++	++	(+)	+++
	b	+	-	-	++
	c	+	-	-	+

Tab. IVb: Enzymmuster der papillären serösen Cystome

1) Flimmerbesatz stark positiv
2) abgeschilfertes Epithel negativ; 3) Thecaorgane positiv
4) Nekrosen, alte Blutungen stark positiv
5) Einzelzellen positiv
6) geschrumpfter Tertiärfollikel stark positiv
a: Wpithel; b: subepithel.Bindegewebe; c: Stroma

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung kann eine hormonelle Funktion nicht gesichert werden.

4. Parovarialcysten

Bei diesen Cysten handelt es sich um meist sehr dünnwandige, in der Regel apfelgroße Cysten, deren Blastomcharakter nach NOVAK (1962), GÖGL und LANG (1955) durch die häufig anzutreffenden papillomatösen Wucherungen wahrscheinlich ist. Das histologische Bild zeigt einen einschichtigen kubischen bzw. zylindrischen, stellenweise flimmernden Epithelbelag auf einer dünnen bindegewebigen Wand, die deutliche lamelläre Schichtung aufweist. Als histologische Besonderheit findet man im Epithel manchmal Sekretgranula (KISS 1953), im Bindegewebe glatte Muskelfasern. Nach GÖGL (1957) hat man pathologisch-anatomisch zwei Arten von Cysten zu unterscheiden: Die eigentlichen Parovarial- oder Epoophoroncysten, die das Ovar vollkommen frei lassen, und die Retecysten, von denen ein "Teil fest im gedehnten Ovar sitzt". Bei dieser letzteren Art der Cysten beschreibt SOMMERS (1953) endokrine Funktionsstörungen.

Klinisch verursachen über faustgroße Parovarialcysten in der Regel Schmerzen. Das Häufigkeitsmaximum ihrer Manifestation liegt zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr. Endokrine Störungen werden selten beschrieben: DOWNING (1939) fand eine verminderte Fertilität, KERMAUNER (1955) gehäufte Extrauteringraviditäten, KISS (1953) Periodenstörungen und Fertilitätsminderung. Derselbe Autor beobachtete in diesen Fällen oft Druckatrophie des an der Cyste liegenden Ovars, vielfach auch Degeneration des kontralateralen Ovars.

Pathogenetisch werden die Parovarialcysten von embryonal verlagerten Epoophoronepithelien (KISS 1953, GÖGL und LANG 1957), von frühembryonalen Abschnürungen des Coelom-

epithels an der lateralen Urnierenfalte (DUBRAUSZKY 1955) oder vom GARTNER-Gang (NOVAK 1962) hergeleitet; STANGE (1957) will sie als Fehlentwicklungen bei Hypogonadismus, das heißt als Anpassungshyperplasie auf dem Boden hormonaler Dysregulation, verstanden wissen.

Klinik der untersuchten Cysten:

Es wurden sechs Parovarialcysten untersucht. Die Operation erfolgte in jedem Fall wegen der Diagnose eines Ovarialtumors. Die Tumoren wurden bei gynäkologischen Untersuchungen wegen eines Mamma-Carcinoms (Fall 1), Sterilität (Fall 2), Dysmenorrhoen oder Dauerschmerz (Fall 4, 5 und 6) und wegen einer einmaligen unklaren Haematurie (Fall 3) festgestellt.

Bei Fall 2, 3, 4 und 6 wurde nur die Cyste, bei Fall 1 beide Adnexe und bei Fall 5 der Uterus und die Cyste exstirpiert. Eine Übersicht über Anamnesen, klinische Symptome und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle Va, S. 46.

In der Hälfte der Fälle wurde eine unregelmäßige Periode beobachtet. Von vier Patientinnen wurden Dysmenorrhoen angegeben. In einem Fall bestand eine primäre Sterilität bei genitaler Hypoplasie. Eine andere Patientin zeigte einen deutlich virilen Behaarungstyp. Dreimal war bei der Laparotomie eine Vergrößerung des Uterus ohne nachweisbare Myome festzustellen. Bei Patientin 5 fanden sich infarcierte Endometriumpolypen, die die Blutung nach außen erkären. Die Zeichen einer unspezifischen Perisalpingitis waren in einem Fall nachzuweisen.

Enzymmuster der Parovarialcysten (siehe Tab. Vb, S. 47)

Alkalische Phosphatase (aPh): Im Epithel der sechs untersuchten Parovarialcysten läßt sich dreimal keine Aktivität erfassen, zweimal bleibt die Anfärbung auf kleine Epithelabschnitte beschränkt. Nur in einem Fall ist im gesamten

Epithel ein positiver Ausfall der Reaktion festzustellen. Der Flimmerbesatz reagiert nur schwach positiv.

Im subepithelialen Bindegewebe findet man bei vier Cysten keine Aktivität, bei den zwei anderen Cysten zeigt sich eine schwache Anfärbung der Zellen.

Im Stroma gelingt kein Fermentnachweis.

Saure Phosphatase (sPh): Die Epithelien zeigen verschieden hohe Aktivitäten. Dreimal reagiert das gesamte Epithel positiv, zweimal wechseln positive Stellen mit negativen ab. Die positiven Stellen entsprechen degenerierenden Epithelien; abgeschilferte Epithelzellen zeigen keine Aktivität.

Die Orte der Fermentaktivität entsprechen nicht denen der alkalischen Phosphatase. Im subepithelialen Bindegewebe ist nur einmal eine geringe Aktivität zu erfassen.

Eine saure Phosphatase im Stroma ist in einem Teil der Fälle nachzuweisen.

Unspezifische Esterasen(uE): Der histochemische Nachweis gelingt in den Epithelien aller untersuchten Parovarialcysten.

Bei zwei von fünf Cysten läßt sich im subepithelialen Bindegewebe fleckweise eine geringe Aktivität erfassen. Das Stroma zeigt keine Anfärbung. Entzündungszellen reagieren stark positiv.

Cholinesterasen (ChE): Eine Cholinesterase läßt sich bei keiner der sechs untersuchten Parovarialcysten lokalisieren. Diffuse Sulfidpraezipitate bzw. Azofarbstoffniederschläge sind bei drei Cysten vorhanden, doch gelingt die Zuordnung zu bestimmten Strukturen in keinem Fall.

Sulfatasen (Sul): Eine sehr geringe, möglicherweise unspezifische Anfärbung des Epithels ist bei einer Cyste zu

beobachten. Die Epithelien der übrigen Cysten zeigen keine Aktivität.

Subepitheliales Bindegewebe und Stroma bleiben immer ungefärbt.

ß-Glucuronidase (Glu): In zwei Fällen kann eine geringe Aktivität im Epithel lokalisiert werden, in einem weiteren Fall reagiert nur in Einbuchtungen liegendes intaktes Epithel positiv.

Subepitheliales Bindegewebe und Stroma lassen keine Aktivität erkennen.

ß-D-Galaktosidase (Gal): Bei sechs untersuchten Cysten ist nur einmal im gesamten Epithel, zweimal in einzelnen Epithelabschnitten eine geringe Aktivität nachzuweisen. Abgeschilferte Epithelien zeigen keine Aktivität.

Im Bindegewebe ist fleckweise eine Anfärbung zu erkennen; diese Stellen lassen sich im HE-Päparat (Serienschnitt) als junges Bindegewebe (Granulationsgewebe) identifizieren.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Der Nachweis einer LAP gelingt nur in einem Fall, wo Nekrobiosen stark und das oben erwähnte Granulationsgewebe schwach positiv reagieren.

Nadi-Oxydase (NO): Eine Aktivität kann bei zwei Cysten im Epithel histochemisch erfaßt werden. Dreimal läßt sich im Epithel kein Reaktionsprodukt erkennen.

Im Bindegewebe gelingt der Nachweis in keinem Fall.

Succinodehydrogenase (SDH): Alle sechs untersuchten Cysten weisen im Epithel eine hohe Aktivität auf. Im subepithelialen Bindegewebe läßt sich fast immer, im übrigen Stroma teilweise, eine geringe Aktivität dieses Ferment histochemisch erfassen.

Steroiddehydrogenase (StDH): Der Nachweis gelingt dreimal im gesamten Epithel, einmal nur an einzelnen Stellen. Das Stroma läßt bei allen sechs Cysten keine Aktivität erkennen. Der positive Befund im subepithelialen Bindegewebe in einem Fall ist wahrscheinlich auf Diffusion des Reaktionsprodukts zurückzuführen.

Auswertung:

1. Die Epithelien der Parovarialcysten weisen nur geringe Enzymaktivitäten auf.
2. Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung des Enzymmusters der Parovarialcysten mit dem des Oberflächenepithels des Ovars. Nur die Aktivität der unspezifischen Esterasen ist in den Cystenepithelien im Gegensatz zum Germinalepithel hoch.
3. Bei den vier Steroiddehydrogenase-positiven Cysten sind klinisch dreimal Unregelmäßigkeiten der Periode, einmal eine Vergrößerung des Uterus mit Endometriumpolypen, einmal ein hypoplastischer Uterus und virile Behaarung festzustellen.

Diskussion:

Das Enzymmuster des Epithels der Parovarialcysten ist mit dem des Germinalepithels vergleichbar. Die zum Teil hohe Aktivität der Phosphatasen und unspezifischen Esterasen sind als Zeichen der Regression zu werten. Diese Ergebnisse entsprechen Befunden DUBRAUSZKYs (1955), der die Entstehung der Parovarialcysten auf frühembryonale Abschnürungen des Coelomepithels zurückführt. Doch da in der Hälfte unserer Fälle abgelaufene Entzündungen nachweisbar sind, ist als pathogenetischer Mechanismus eher eine entzündungsbedingte Epithelverklebung mit Abschnürung von Keimepithel denkbar.

Gynäkologische Anamnese:	Nr.1	2	3	4	5	6
Alter (Jahre)	42	32	25	29	46	19
Menarche mit (Jahre)	15	16	13	16	15	12
Periode: Länge (Tage)	28	26-30	21-28	28	14-35	28-56
Blutungsdauer(Tage)	4-5	4-5	3	3-4	3-5	5
Regelmäßigkeit	+	+	-	+	-	-
Stärke (normal ++)	++	++	+	+++	++	++
Praemenstr.Schmieren	-	-	-	-	-	-
Nachschmieren	-	-	-	-	+	-
Verlängerte Prolif.phase	?	+	?	?	?	?
Schwangerschaften/Aborte	6/0	0	0	2/0	2/0	0
Klimakterium	-	-	-	-	+?	-
Menopause vor (Jahre)	-	-	-	-	-	-
Frühere Beschwerden:						
Menorrhagien	-	-	-	+	-	-
Metrorrhagien	-	-	-	-	-	-
Schmerzen	-	+	+	-	-	+
Entzündung	-	-	-	-	+	-
Sterilität	-	+	?	-	-	?
Jetzige Beschwerden:						
Menorrhagien	-	-	-	+	+	-
Metrorrhagien	-	-	-	-	+	-
Amenorrhoe	-	-	-	-	-	-
periodische Schmerzen	-	-	-	+	+	-
Dauerschmerzen	-	+	+	-	-	+
Entzündung	-	+	-	+	-	-
Anamnesedauer (Monate)	0	1/2	12	6	36	1/2
Status: Habitus	oB	oB	oB	oB	oB	athl.
Behaarung	♀	♀	♂	♀	♀	♀
Operation - Histologie:						
Cystengröße:						
bis billardkugelgroß		+				
bis hühnereigroß				+	+	
bis Faustgroß	+		+			+
Cystenepithel:						
einschichtig	+	+	+	+	+	+
Proliferationen	(+)	-	-	-	+	+
Atypien	-	-	-	-	-	-
Uterusvergrößerung	+	-	-	+	+	-
Uterushypoplasie	-	+	-	-	-	-
Endometrium:						
hyperplastisch					+	
Besonderheiten:						
Gleichzeitig Follikelcysten	+					
Thecacellwucherungen	+					

Tab. Va: Klinik der Parovarialcysten.

Nr.		1	2	3	4	5	6
	a	-	-/+	-/+	++	-	+
aPh	b	+	-	-	-	-	-
	c	-	-	-	-1	-	-
	a	++	-/+	-/+	+	+ 3	-
sPh	b	-	-	-	-	-	+
	c	-	-	-	-/+2	-/+	-
	a	?	+/++	+/++	++	++	+/++
uE	b	?	-/+	-	-	-	-/+
	c	-	-	-	- 4	-	-
	a	?	?	?	?	?	+ ?
ChE	b	?	?	?	?	?	+ ?
	c	?	?	?	?	?	+ ?
	a		-	-	- ?	-	-
Sul	b		-	-	-	-	-
	c		-	-	-	-	-
	a	-	-/++		+	-	+
Glu	b	-	-		-	-	-
	c	-	-		-	-	-
	a	-/+	-	-	+	-	-/+
Gal	b	-	-	-	-	-	-
	c	- 5	-	-	-/+2	-	-
	a	-	-	-	-	-	-
LAP	b	-	-	-	-	-	-
	c	-	-	-	- 1	-	-
	a		-	+	+	-	-
NO	b		-	-	-	-	-
	c		-	-	-	-	-
	a	+++	++	++	++	++	++
SDH	b	-	+	+	+	+	+
	c	-/+	-/+	-	-	-/+	+
	a	-	-/+	++	-	+	++
StDH	b	-	-	+	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-

Tab. V b: Enzymmuster der Parovarialcysten

1) Nekrosen ++; 2)Granulationsgewebe ++
3) abgeschilfertes Epithel -; 4) Entzündungszellen +++
5) Stellen ++
a: Epithel; b: subepithel.Bindegewebe; c: Stroma

Eine endokrine Aktivität von Parovarialcysten wurde mehrmals nachgewiesen. KRUL (1958) berichtet von Virilisierung bei Parovarialcysten, was auch wir bei Fall 3 in geringem Maße beobachten konnten. Die durch SAREMBE (1965) biochemisch nachgewiesene Oestrogenproduktion durch Parovarialcysten kann bei uns in einem Fall vermutet werden.

Die Cyste, bei der klinisch eine vermehrte Oestrogenproduktion möglich erscheint, weist im Epithel eine geringere Steroiddehydrogenase-Aktivität auf als die Cyste mit der möglicherweise virilisierenden Funktion.

Nach unseren Untersuchungen läßt sich sicher nur sagen, daß die Parovarialcysten am Steroidstoffwechsel beteiligt sein können. Ob die Metaboliten der von der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase katalysierten Reaktionen zu Oestrogenen, Gestagenen oder Androgenen biosynthetisiert werden, kann aufgrund der erfaßten Enzymmuster nicht entschieden werden. Nach den Befunden der Literatur sind alle diese Wege möglich.

Zusammenfassung:

1. Parovarialcysten entstehen wahrscheinlich aus invaginiertem Germinal- oder Coelomepithel.

2. Parovarialcysten können hormonell aktive Cysten sein, wie auch die vorliegende Untersuchung bestätigt.

3. Pseudomucinöse Cystome (Cystadenoma pseudomucinosum)

Makroskopisch bietet sich meist das Bild einer großen polycystischen Ovarialgeschwulst dar, deren Inhalt klar fadenziehend oder glasig-gallertig ist (sogenanntes Pseudomucin). Mikroskopisch kann man ein palisadenförmiges helles Zylinderepithel mit basalen kleinen Kernen erkennen,

das stellenweise durch kubische bis flache Epithelien ersetzt sein kann. Diese Abflachung wird als Folge des hohen Innendrucks oder als Ausdruck eines besonderen Funktionszustandes gedeutet (GÖGL und LANG 1955). Die aus einem zellarmen oder -reichen, oft hyalinisierten Bindegewebe bestehende Cystenwand ist durchsetzt von zahlreichen kleinen drüsigen Hohlräumen, die wachsen und damit das Bild einer multiloculären Cyste bedingen können.

Die klinischen Erscheinungen der Pseudomucincystome werden vorwiegend durch ihre Größe verursacht. Erst in jüngerer Zeit wurde man auf die möglichen endokrinen Funktionen dieser Cysten aufmerksam. Früher im Zusammenhang mit Pseudomucincystomen beobachtete Blutungsstörungen - unregelmäßige Blutung oder Amenorrhoe - und andere endokrine Symptome wurden mehr auf mechanische Irritation des funktionellen Ovargewebes zurückgeführt, das heißt durch geschwulstbedingte Verdrängung und Zerstörung ovariellen Parenchyms, durch veränderte Blutversorgung der Ovarien u.a. erklärt (FRANKL 1927, SCHÜRGER 1928, CARIKER und DOCKERTY 1954). Diese Deutung erklärt aber nicht Symptome wie Mammaschwellung, glandulärcystische Hyperplasie des Endometrium oder Hirsutismus. Außerdem wiesen WATTS und ADAIR (1941) in 17,9 % der untersuchten Pseudomucincystome Oestrogene nach. BEHRENS (1959) und KELLAR (1959) fanden bei chemischen Hormonanalysen in einzelnen Fällen deutlich erhöhte Oestrogenwerte im Urin, die sich postoperativ normalisierten.

Das morphologische Substrat dieser endokrinen Funktion glauben verschiedene Autoren in den manchmal in das Stroma eingestreuten Nestern aus lipoidhaltigen thecalen Zellen gefunden zu haben (REAGAN 1949, HUGHESDON 1958, JAKOBOVITS 1963, WILLIGHAGEN und THIERY 1968). Eine Steroidsynthese durch das Epithel wurde bisher nicht nachgewiesen.

Als Ausgangsstrukturen für die Pseudomucincystome werden das Keimepithel (R.MEYER 1932, KERMAUNER 1937, TOWERS 1956,

deBRUX 1961, LAMBERT 1964) und embryonale Epithelverlagerungen und -reste (WALTHARD 1903, GLASUNOW 1937, CARIKER 1954, NIENDORF 1955, ARIENZO 1956, NOVAK 1962) dikutiert.

Klinik der untersuchten Cystome:

Es wurden 10 Pseudomucincystome an Operationspräparaten untersucht. Der Anlaß für die gynäkologische Untersuchung, die in allen Fällen zur Diagnose des Ovarialtumors führte, waren Schmerzen bei gleichzeitiger (starker) Zunahme des Leibesumfangs bei Fall 1, 2, 6 und 10, Schmerzen allein bei Fall 3 und 4, eine Gravidität mens IV bei Fall 7 und eine Amenorrhoe bei Fall 5, 8 und 9. Eine Übersicht über Anamnesen, klinische und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle VI, Seite 55.

Dysmenorrhoische Beschwerden wurden von vier Pseudomucincystomträgerinnen angegeben, von vier weiteren Patientinnen Unregelmäßigkeit der Periode (zweimal vorwiegend verkürzt, zweimal verlängert). Andere Blutungsstörungen wurden nicht beobachtet. Patientin 9 klagte über Amenorrhoe und Spannen der Brüste; eine Schwangerschaft lag nicht vor. Zwei Frauen wiesen virilen Behaarungstyp auf, einmal bestand gleichzeitig eine primäre Sterilität. Eine 15-jährige Patientin (Fall 5) war noch nicht menstruiert. Sie zeigte einen infantilen Körperbau; sekundäre Geschlechtsmerkmale waren nicht ausgeprägt. Das linke Ovar der Patientin war durch den Tumor aufgebraucht, das rechte war nur als 5 cm langer griffeldicker Strang zu tasten. Eine Patientin hatte eine akneartige Hauterkrankung.

Zwei der fünf histologisch untersuchten Endometrien zeigten Besonderheiten: Glandulär-cystische Hyperplasie bei einem teilweise verkrebsten Pseudomucincystom, Hyperplasie der Endocervix mit Cervixpolypen bei einem anderen Fall.

Enzymmuster der Pseudomucincystome (siehe Tab. VI, S.5[illegible])

Alkalische Phosphatase (aPh): Sechs benigne Pseudomucincystome zeigen in ihrem Epithel keine oder eine nur geringe Aktivität; einmal ist eine hohe Aktivität festzustellen. Im Epithel eines Cystoms vom Borderline-Typ kann eine mäßig starke Aktivität nachgewiesen werden.

Im subepithelialen Bindegewebe von sechs Pseudomucincystomen ist histochemisch eine alkalische Phosphatase erfaßbar; der Azofarbstoff ist vorwiegend in den Kapillarwänden zu lokalisieren.

Das Stroma zeigt in keinem Fall eine Anfärbung.

Saure Phosphatase (sPh): Im Epithel aller Pseudomucincystome läßt sich eine Aktivität erfassen. Die größte Farbintensität weisen die Zellgrenzen auf. Auch der in die Cysten abgeschiedene Schleim reagiert stark positiv.

Das subepitheliale Bindegewebe der Cystome ist nur bei dem Borderline-Typ angefärbt. Der Nachweis einer Aktivität im Stroma gelingt nicht.

Unspezifische Esterasen (uE): Eine hohe Aktivität findet sich basal in den Epithelien der benignen Pseudomucincystome (Abb. 6). In einem Pseudomucincystom mit Verkrebsung (Fall 10) zeigen nur einzelne Abschnitte des Epithels geringe Farbstoffniederschläge.

Im subepithelialen Bindegewebe und im übrigen Stroma ist mit der angewandten histochemischen Methode keine Esterasenaktivität zu erfassen.

Lymphocyten in entzündlich infiltrierten Abschnitten reagieren stark positiv.

Cholinesterase (ChE): Der Nachweis gelingt in den Epithelien fast aller Pseudomucincystome.
Subepithelial kann das Ferment bei drei Cystomen, im übri-

gen Stroma nur bei einem Cystom lokalisiert werden.

Sulfatasen (Sul): Eine positive Reaktion geben die Epithelien von sechs Pseudomucincystomen; keine Aktivität zeigen vier Fälle.

Im subepithelialen Bindegewebe gelingt der Nachweis des Ferments zweimal, im übrigen Stroma nie.

ß-Glucuronidase (Glu): Eine Aktivität kann in den Epithelien fast aller Pseudomucincystome festgestellt werden. Hohe Aktivitäten zeigen die zwei Cystome vom Typ IIa bzw. Borderline-Typ. Das Epithel des Pseudomucincystoms mit Verkrebsung läßt keine Aktivität erkennen.

Subepithelial können dreimal Berliner-Blau-Farbstoffpartikel lokalisiert werden, im Stroma nur einmal.

ß-D-Galaktosidase (Gal): Der Nachweis gelingt im Epithel bei fast allen Pseudomucincystomen.

Im subepithelialen Bindegewebe kann in der Hälfte der Fälle eine Aktivität dieses Ferments festgestellt werden. Das Stroma zeigt fünfmal eine geringe Aktivität.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Die LAP ist mit der angewandten histochemischen Methode nur im Epithel und Stroma des Cystoms vom Borderline-Typ nachzuweisen (Abb. 7). Alle anderen Cystome zeigen keine Aktivität.

NadiOxydase (NO): Eine Aktivität kann in keinem Fall nachgewiesen werden.

Succinodehydrogenase (SDH): Die Lokalisation einer hohen Aktivität gelingt in den Epithelien fast aller Pseudomucincystome.
Im Stroma ist keine oder eine nur geringe Fermentaktivität nachweisbar.

Steroiddehydrogenase (StDH): Eine Aktivität der spezifi-

schen 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase im Epithel ist bei acht der zehn untersuchten Cystome festzustellen. Im Bindegewebe kann subepithelial bei zwei Fällen in einzelnen Zellnestern das Ferment lokalisiert werden. Das übrige Stroma zeigt keine Aktivität.

Auswertung:

1. Es kann keine Übereinstimmung mit den Enzymmustern ovarieller Strukturen gefunden werden.
2. Die in jedem Fall nachweisbare Aktivität der sauren Phosphatase, unspezifischen Esterasen und vor allem der ß-D-Galaktosidase weist auf die hohe Sekretionsleistung des Epithels der Pseudomucincystome hin.
3. Die Cystome bei jüngeren, geschlechtsreifen Frauen scheinen eine höhere Stoffwechselaktivität zu besitzen als die bei Frauen jenseits der Menopause.
4. Eine engere Beziehung als zum Alter der Patientin zeigt die Enzymaktivität zum Grad der Entdifferenzierung der Geschwulst.
5. Die LAP läßt sich nur in stark regressiven Strukturen nachweisen, nicht im unveränderten Epithel.
6. Eine mäßig hohe Steroiddehydrogenase-Aktivität wird auch bei Frauen in der Menopause beobachtet. Klinisch können hier keine Zeichen einer erhöhten Oestrogenwirkung erfaßt werden.
7. Das Fehlen der Steroiddehydrogenase ist zweimal festzustellen. Beide Patientinnen befinden sich jenseits der Menopause. Klinisch bestehen keine Hinweise auf eine endokrine Aktivität der Tumoren.
8. Bei zwei Frauen enthalten die Tumor-Epithelien bei der Steroiddehydrogenase-Reaktion nur wenige Farbstoffgranula; andere Fermentreaktionen zeigen zum Teil hohe Aktivitäten. In beiden Fällen bestehen Sterilität und angedeu-

tet virile Behaarung bzw. akneartige Hauterkrankung.

Diskussion:

Die Pseudomucincystome haben regelmäßig - gemessen an der Intensität der Enzymreaktion - eine hohe Stoffwechselaktivität, die bei Frauen jenseits der Menopause geringer zu sein scheint als bei menstruierten Frauen. Dies spricht gegen eine funktionelle Abhängigkeit der Pseudomucincystome von gonadotropen Hormonen, wie sie von anderen Autoren (THIESSEN 1952, BISKIND 1956, COLONNA 1958 u.a.) angenommen wird.

Die bei den meisten Cystomen stellenweise vorhandene Steroiddehydrogenase-Aktivität läßt eine oestrogene Funktion dieser Tumoren möglich erscheinen. Zu der klinischen Symptomatik können Korrelationen wohl angenommen, aber nicht bewiesen werden. Bei zwei Tumoren mit fehlender Steroiddehydrogenase-Aktivität wurde geringgradiger Hirsutismus und Sterilität beobachtet; dies läßt vermuten, daß die Cystome in diesen Fällen - bedingt durch den Steroiddehydrogenase-Defekt - Androgene (Dehydroepiandrosteron) produzieren (ZANDER 1963) oder daß die Cystome selbst hormonal inaktiv sind und durch ihre Größe und ihr verdrängendes Wachstum die Ovarien und somit die Oestrogenproduktion mechanisch beeinflussen, was wiederum zum relativen Überwiegen der NNR-Androgene führt.

Zusammenfassung:

1. Das Enzymmuster der Pseudomucincystome entspricht nicht dem Muster einer der Strukturen des Ovars.

2. Die Pseudomucincystome weisen eine hohe Stoffwechselaktivität auf.

3. Die spezifische 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase ist in fast allen Cystomepithelien nachweisbar.

4. Eine endokrine Aktivität der Pseudomucincystome scheint möglich, kann aber durch unsere Untersuchungen nicht bewiesen werden.

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gynäkologische Anamnese:										
Alter (Jahre)	54	44	22	73	15	58	26	54	43	64
Menarche mit (Jahre)	15	15	14	15	-	14	13	16	16	18
Periode: Länge (Tage)	22	26	28	14-90		30	30	28	28	14-21
Blutungsdauer(Tage)	4-6	4-5	4-5	-		4	5-6	8	2	3-5
Regelmäßigkeit	+	+	+	-		+	+	-	+	-
Stärke (normal ++)	++	+++	+++	++		++	++	++	+	++
Schmierblutung	-	-	-	-		-	-	-	-	-
Schwangerschaften/Aborte	1/0	2/0	0	3/0		2/1	1/0	0	3/0	2/0
Klimakterium	-	?	-	-	-	-	-	+	?	-
Menopause vor (Jahre)	7	-	-	37	-	9	-	-	-	17
Frühere Beschwerden:										
Menorrhagien	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metrorrhagien	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dysmenorrhoe	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Unterleibsschmerzen	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Entzündung	?	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Sterilität	-	-	+	-	+	-	-	?	-	-
Jetzige Beschwerden:										
Meno-/Metrorrhagien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amenorrhoe		-	-		+		Grav	+	+	
Dysmenorrhoe	-	+	+	-	-	-		-	-	-
Dauerschmerzen	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+
Entzündung		?	+	+	-	-	-	-	-	+
Leibesumfang-Zunahme	+	+	-	+	-	+		-	-	++
Anamnesedauer (Monate)	10	24	12	40		1/2	0	12	2	6
Status: Habitus	oB	oB	oB	oB	pykn.	athl.	oB	oB	oB	oB
Behaarungstyp	♀	♀	♂	♀	infant.	♀	♀	♀	♂	♀
Akne	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Operation - Histologie:										
Cystome: faustgroß								+	+	
über faustgroß	+	+	+	+	+	+	+			+
einkammerig	-	+	-	-	-	-	+	-		+
mehrkammerig	+	-	+	+	+	+	-	+	+	
Proliferationen	-	+	+	-	-	+	(+)	-	(+)	+
Atypien	-	(+)	-	-	-	-	-	-	+	+
Uterusvergrößerung	-	Myom	-	(+)	-	Myom	-	Myom	-	+
Uterushypoplasie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cervixpolypen		-						+		
Cervixhyperplasie		-						-		
Endometrium		oB								
atrophisch						+				
glandulär-cystisch										+
unregelmäßig								+		
Besonderheiten:										
gleichzeitig Follikelcysten			+						+	
Lividität der Vagina		+								

Tab. VIa: Klinik der pseudomucinösen Cystome.

Nr.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	a	-/+	-	-/++	-		-	-	-/++	+	-
aPh	b	+	- 1	+	- 1		-	-	+	-	- 1
	c	-	-	-	-		-	-	-	-	-
	a	-/+	+	+	-/+		-/+	+	-/+	++	+
sPh	b	-	-	-	-		-	-	- 2	+	- 3
	c	-	-	-	-		-	-	-	-	-
	a	++	++	++	++		+	++	++	+++	- 4
uE	b	-	-	-	-		-	+	-/+	-	- 4
	c	-	-	-	-		-	-	-/+	-	-
	a	-/+	++	-	++				+	++	-/+
ChE	b	-	++	-	-/+				-	-	+
	c	-	-	-	-				-	-	+
	a	-	+	-	(+)	(+)	-/+	-	-/+	+	-
Sul	b	-	-	-	-	-	-/+	-	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	a	+	+/++	+			(+)		++	+	-
Glu	b	-	+	+			-		+	-	-
	c	-	(+)	(+)			-		-	-	-
	a	- ?	++	++		++	+	++	+	++	++
Gal	b	- ?	-	+		++	-	+	-	-/+	-
	c	- ?	-	-/+		++	-	+	-	-/+	-/+
	a	-	-	-	-		-	-	-	-/++	-/++
LAP	b	-	-	-	-		-	-	-	-/++	-
	c	-	-	-	-		-	-	-	-/+	-
	a			-		-			-	-	
NO	b			-		-			-	-	
	c			-		-			-	-	
	a	-	++	+++		++	+	++	+++	++	
SDH	b	-	-/+	+		+	-	+	+	-/+	
	c	-/+	-	+		+	-	+	-	+	
	a	-	+	(+)	++	+/++	-	+/++	(+)	+/++	-/++
StDH	b	+	- 5	-	+	-	-	-	-	-	-
	c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. VIb Enzymmuster der pseudomucinösen Cystome.

1) Kapillaren ++, 2) Stelle ++; 3) Fremdkörperreaktion +++
4) Entzündungszellen +++; 5) Stellen ++.
a: Epithel, b: subepith.Bindegewebe, c: Stroma.

Verkrebste Cystome.

Primäres und sekundäres Ovarialcarcinom.

Während das einfache seröse Cystom in der Regel erst ab einer gewissen Größe in bösartiges Wachstum übergeht (Ausbildung atypischer Drüsen neben soliden unreifen Zellhaufen), findet man beim papillären Flimmerepithelcystom manchmal schon bei kirschgroßen Cysten Zeichen maligner Entartung: Ein ein- bis zweischichtiges unruhiges Epithel mit gehäuften Mitosen und starker Polymorphie sitzt einem relativ spärlichen Stroma auf. Das seltene Cystadenoma pseudomucinosum carcinomatosum zeigt gitterförmig durchbrochene Geschwulstfelder; die Schleimbildung bleibt erhalten.

Nicht selten wurden bei Patientinnen im Zusammenhang mit primären und sekundären Ovarialcarcinomen Metrorrhagien (10 % - 33 %; Literatur bei JAKOBOVITS 1965), Amenorrhoe (bis 26 %; A. MAYER 1926), Sterilität (bis 28 %; A. MAYER 1926) oder proliferiertes Endometrium in der Menopause, manchmal auch heterosexuelle Symptome beschrieben (Literatur bei JAKOBOVITS 1965, H.H. SCHMID 1955, HUGHESDON 1958, OBER 1962, ZAWADZKA 1961). Die Blutungsstörungen führten frühere Autoren hauptsächlich auf einen Follikelhormonmangel infolge Destruktion hormonproduzierenden Eierstockparenchyms, auf mechanische Ursachen, wie Stauung im kleinen Becken oder komplizierendes Uterusmyom,zurück, lehnten aber eine endokrine Funktion der malignen Tumoren nicht ab. Den Nachweis einer Hormonproduktion haben moderne Methoden, wie prä- und postoperative Bestimmung der Harnmetaboliten der Sexualhormone oder Hormonanalysen aus Tumorhomogenaten, erbracht (TURUNEN 1955, BEHRENS 1959, LAJOS 1960, KECSKES 1963).

Die Tatsache, daß auch sekundäre Ovarialcarcinome hormonal aktiv sein können, veranlaßte mehrere Autoren (TURUNEN 1955, HUGHESDON 1958, JAKOBOVITS 1965, WILLIGHAGEN und THIERY 1968

und andere) zu der Annahme, daß der "ovareigene Anteil", nämlich das Tumorstroma, für die hormonelle Funktion verantwortlich ist. Diese Hypothese wird gestützt durch die oft feststellbare gleichzeitige thecale Reaktion des Stromas. Zwischen die Geschwulstzellen eingestreute ovarielle Mesenchymzellen mit endokriner Potenz sollen den Ursprung dieser thecoiden Zellen darstellen.

Klinik der untersuchten Carcinome:

Es wurden ein sogenanntes endometrioides Ovarialcarcinom (Fall 1), ein primäres schleimbildendes Adenocarcinom (Fall 2) und ein papillär wachsendes doppelseitiges Adenocarcinom (Fall 3) an Operationspräparaten untersucht.

Zur gynäkologischen Untersuchung waren die Frauen wegen Druckgefühl im Unterbauch und Zunahme des Leibesumfangs gekommen. Patientin 1 hatte zudem zweimal leicht geblutet. Patientin 2 litt an einer Ischuria paradoxa (Zustand nach Uterusexstirpation wegen Myom 1956 und Sigmaresektion wegen Carcinom 1962). Patientin 3 klagte über "Blutspuren beim Stuhl" seit 6 Wochen.

Eine Übersicht über Anamnesen, klinische und pathohistologische Befunde zeigt Tabelle VIIa S. 63.

Wie die Pseudomucincystome scheinen Ovarialcarcinome erst spät klinische Symptome hervorzurufen. Alle drei untersuchten Carcinome hatten bis zur klinischen Manifestation bzw. bis zum Beginn der Behandlung Kindskopfgröße erreicht. Blutungsstörungen waren in keinem Fall aufgetreten. Bei der Patientin mit doppelseitigen Ovarialcarcinomen war eine Uterusvergrößerung ohne nachweisbare Myome festzustellen. Diese Patientin zeigte auch einen angedeutet virilen Behaarungstyp. Zweimal waren noch Carcinome anderer Lokalisation vorhanden, einmal ein Adenocarcinoma corporis uteri, einmal ein Sigmacarcinom.

Enzymmuster der untersuchten Carcinome (siehe Tab.VIIb,S.64)

Alkalische Phosphatase (aPh): Die Carcinomzellen lassen bei keinem der untersuchten Fälle eine Aktivität erkennen, nur das papillär wachsende Adeno-Carcinom mit Nekrosen und Verkalkungen zeigt in manchen zentralen, nekrobiotischen Abschnitten eine starke Anfärbung.

Das unmittelbar angrenzende Bindegewebe weist in jedem Fall, je nach dem Grad der Vaskularisierung, eine teils stark, teils nur schwach positive Reaktion auf.

Im übrigen Bindegewebe gelingt der Nachweis einer alkalischen Phosphatase-Aktivität nicht.

Saure Phosphatase (sPh): Das endometrioide Ovarialcarcinom weist eine deutliche Rotfärbung des Epithels auf, in einem primären schleimbildenden Adeno-Carcinom und einem papillär wachsenden Adeno-Carcinom reagieren nur nekrobiotische Carcinomzellen stark positiv.
Auch im subepithelialen Bindegewebe zeigen die Carcinome, mit Ausnahme des endometrioiden Ovarialcarcinoms, keine Aktivität.

Im Stroma kann in keinem Fall eine Aktivität der sauren Phosphatase histochemisch erfaßt werden.

Unspezifische Esterasen (uE): Bei dem primären schleimbildenden Adeno-Carcinom zeigen alle Carcinomzellen eine hohe Aktivität, die zum Lumen der drüsigen Strukturen hin zunimmt. Eine sehr intensive Reaktion der Carcinomzellen ist bei dem papillär wachsenden Adeno-Carcinom zu beobachten. Im Gegensatz hierzu lassen nur einzelne Zellelemente des sogenannten endometrioiden Ovarialcarcinoms eine Aktivität erkennen.

Im Stroma ist nur in Einzelzellen - nämlich Lymphocyten und Makrophagen - eine Aktivität nachweisbar.
Das übrige Stroma wird nicht angefärbt.

Cholinesterase (ChE): Eine geringe Aktivität läßt sich in den Carcinomzellen des primären schleimbildenden Adeno-Carcinoms und des endometrioiden Ovarialcarcinoms nachweisen. Im Stroma kann in keinem Fall eine Aktivität erfaßt werden.

Sulfatasen (Sul): Der Nachweis gelingt in den Carcinomzellen des endometrioiden und des papillär wachsenden Adeno-Carcinoms, nicht in denen des primären schleimbildenden Ovarialcarcinoms. Das Bindegewebe bleibt immer ungefärbt.

ß-Glucuronidase (Glu): Das Ferment ist in allen untersuchten Carcinomen vorhanden. Bei dem primären schleimbildenden Adeno-Carcinom ist die epitheliale Aktivität höher als die stromale. Bei dem sogenannten endometrioiden Ovarialcarcinom und dem papillär wachsenden Adeno-Carcinom weist das unmittelbar den Carcinomzellen anliegende tumoreigene Stroma eine höhere Aktivität auf.

ß-D-Galaktosidase (Gal): In den epithelialen Zellelementen aller untersuchten Carcinome ist eine meist hohe Aktivität zu erfassen. Das subepitheliale Bindegewebe zeigt nur bei dem papillär wachsenden Adeno-Carcinom keine positive Farbstoffreaktion.
Im Stroma ist in keinem Fall eine Aktivität nachzuweisen.

Leucin-Aminopeptidase (LAP): Eine LAP-Aktivität in Carcinomzellen findet sich nur in einzelnen nekrobiotischen Formationen der beiden Adeno-Carcinome.
Im Bindegewebe, das den Carcinomstrukturen unmittelbar anliegt, ist bei dem endometrioiden Ovarialcarcinom fleckweise eine hohe Aktivität festzustellen.
Im Stroma kann in keinem Fall eine LAP-Aktivität nachgewiesen werden.

Nadi-Oxydase (NO): Eine histochemisch erfaßbare Nadi-Oxydase-Aktivität ist in dem Carcinom -Gewebe der Adeno-Carcinome vorhanden, nicht jedoch in denen des endometrioiden Ovarialcarcinoms. Im Bindegewebe ist bei den Adeno-Carcinomen teilweise eine Aktivität nachzuweisen.

Succinodehydrogenase (SDH): Die Succinodehydrogenase zeigt in allen Carcinomzellen eine hohe Aktivität. Auch im Stroma ist in jedem Fall eine geringe Aktivität vorhanden.

Steroiddehydrogenase (StDH): In den Drüsenformationen der Adeno-Carcinome läßt sich eine geringe Aktivität der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase nachweisen.
Im Bindegewebe können zweimal an einzelnen Stellen geringe Formazan-Niederschläge lokalisiert werden.

Auswertung:

1. Bei den Adeno-Carcinomen liegt die höchste Fermentaktivität in den drüsigen Strukturen.
2. Das sogenannte endometrioide Ovarialcarcinom weist im subepithelialen Bindegewebe oft höhere Fermentaktivitäten auf als in den Carcinom-Formationen.
3. Hohe unspezifische Esterasen-, ß-D-Galaktosidase- und LAP-Aktivitäten sind Zeichen des starken Stoffumsatzes bzw. der Regression in den untersuchten Tumoren.
4. Die Glucuronidase-Aktivität ist in allen Carcinomen hoch. Zweimal überwiegt die Aktivität im Bindegewebe die der Carcinomzellen.
5. Gemessen an der Intensität der Fermentreaktionen besitzen die untersuchten Carcinome einen gesteigerten Stoffwechsel gegenüber den benignen Ovarialcysten. Die hohe alkalische Phosphaseaktivität im subepithelialen Bindegewebe weist auf eine sehr starke Kapillarisierung dieser Schicht hin.

Diskussion:

Die Untersuchung der malignen Ovarialneoplasmen wurde vorgenommen, um Vergleichsmöglichkeiten gegenüber den benignen cystischen Ovarialgeschwülsten zu gewinnen.

Die Ergebnisse unterscheiden sich darin, daß die Aktivität der Abbaufermente wie Leucin-Aminopeptidase, Phosphatasen und der "Um- und Aufbaufermente" wie ß-D-Galaktosidase, ß-Glucuronidase bei den malignen Neoplasmen höher sind und daß hier hohe Fermentaktivitäten im Carcinomgewebe und im Bindegewebe erfaßt werden können (Übereinstimmung mit FUHRMANN 1958, GLENNER und Mitarbeiter 1959, WACHSTEIN 1962). Ursache dieser Unterschiede sind verstärktes Wachstum und erhebliche Regression der Tumoren.
Eine endokrine Funktion kann aufgrund der Steroiddehydrogenase-Reaktion in den Tumoren in keinem Fall vermutet werden.

Zusammenfassung:

Maligne Ovarialneoplasmen zeigen vielfach intensivere Fermentreaktionen als benigne cystische Ovarialtumoren. Hohe Aktivitäten zeigen besonders die Abbaufermente. Bemerkenswert sind die hohen Enzymaktivitäten im Tumor-Stroma. Die eigenen Befunde stimmen mit denen der Literatur überein.

Gynäkologische Anamnese:	1	2	3
Alter (Jahre)	56	55	42
Menarche mit (Jahre)	16	12	14
Periode: Länge (Tage)	21	28	25
Blutungsdauer(Tage)	5	4-8	4
Regelmäßigkeit	+	+	+
Stärke (++ normal)	++	++	++
Schmierblutung	+	-	(+)
Schwangerschaften/Aborte	1/0	4/0	3/0
Klimakterium	-	-	-
Menopause vor (Jahre)	3	9	-
Frühere Beschwerden:			
Menorrhagien	-	-	-
Metrorrhagien	-	-	-
Dysmenorrhoe	-	-	-
Unterleibschmerzen	-	-	-
Entzündung	-	-	-
Sterilität	-	-	-
Jetzige Beschwerden:			
Metrorrhagien	+	-	(+)
Amenorrhoe			-
Dysmenorrhoe	-	-	-
Dauerschmerz	-	+	+
Druckgefühl	+	+	+
Entzündung	-	-	-
Leibesumfang-Zunahme	+	+	+
Anamnesedauer	4	2	6
Status: Habitus	leptos.	pykn.	athlet.
Behaarungstyp	♀	♀	♂
Akne	-	-	-
Operation - Histologie:			
Tumor: über faustgroß	+	+	+
mehrkammerig	+	+	+
Stromainfiltration		+	
Siegelringzellen		+	
Uterusvergrößerung	+	exstir-piert (Myom)	+
Endometrium	oB		oB
Besonderheiten:			
Corpuspolyp mit atyp.Drüsen	+		

Tab. VIIa: Klinik der cystischen Carcinome.

Nr.		1	2	3
aPh	a	-	-	- 1
	b	++	++	++
	c	-	-	-
sPh	a	-/++	++	- 2
	b	-	+	-
	c	-	-	-
uE	a	++/+++	- 2	++/+++
	b	-	- 2	+
	c	- 2	-	+
ChE	a	+	+	
	b	-	-	
	c	-	-	
Sul	a	-	+	+
	b	-	-	-
	c	-	-	-
Glu	a	++	+	+
	b	+	++	++
	c	-	+	++
Gal	a	++	++	++
	b	+	++	+/+
	c	-	-/+	-
LAP	a	- 1	-	- 3
	b	-	-/+++	- 3
	c	-	-	-
NO	a	+	-	+
	b	++ ?	-	+
	c	-	-	+
SDH	a	+++	++	+++
	b	+	+	+
	c	+	+	+
StDH	a	(+)	-	(+)
	b	-	-	-
	c	-	-	-/+

Tab. VIIb: Enzymmuster der cystischen Carcinome.

1) Nekrobiosen +++; 2) Magrophagen ++;
3) einzelne Stellen +++.

a: Carcinomzellen; b: subepith.Bindegewebe; c: Stroma

IV. DISKUSSION DER BEFUNDE

1. Histochemische Hinweise auf die Pathogenese der cystischen Ovarialtumoren.

Für die Entstehung von cystischen Ovarialtumoren werden im wesentlichen drei verschiedene Ursachen angenommen:
1. Störung des hormonalen Gleichgewichts.
2. Dysembryoplasien.
3. Entzündung.

Die meisten Anhänger findet die erste Theorie, wonach bei einer Verschiebung des endokrinen Gleichgewichts - wohl meist ein unphysiologisches Überwiegen eines der hypophysären Gonadotropine, z.B. follikelstimulierenden Hormons (FSH) - der vermehrte hormonale Stimulus im receptorischen Gewebe Hyperaktivität bewirkt und zur epithelialen und mesenchymalen Proliferation führt (MORICARD 1953, DUPRAZ 1956, BISKIND 1956, COLONNA 1958, THIESSEN 1962, STEINER 1964, YATVIN 1964).

Die Vertreter der zweiten Theorie (Literatur bei GÖGL und LANG 1957; CARIKER und DOCKERTY 1954) nehmen an, daß embryonal verlagerte Zellen durch ihre Ektopie Tumorkeime darstellen und hormonelle Stimulation Wachstum und Funktion anregt.

Nur selten wird die Entzündung als ätiologischer Faktor angeführt (Literatur bei GÖGL und LANG 1957; LAMBERT 1964, MARTIUS 1964), obwohl sie die Ursache von Epithelverlagerungen sein kann (GÖGL und LANG 1957).

Nach unseren Untersuchungen ist die dritte Theorie für seröse Cystome, Parovarialcysten und Follikelcysten zutreffend. Bei der Entstehung der serösen Cystome und der Parovarialcysten gelangt durch entzündliche Verklebungen Oberflächenepithel in die Tiefe und bildet so den Tumorkeim. Bei den Follikelcysten bewirkt die Entzündung eine Induration

des Stromas und der Tunica albuginea. Die Induration kann den Follikelsprung verhindern und dadurch die Entstehung von Follikelcysten aus (atresierenden)Tertiärfollikeln fördern (MARTIUS 1964).

Für die anderen Cysten kann aufgrund der Befunde keine Aussage über die Pathogenese gemacht werden.

Als Ausgangsstrukturen für cystische Ovarialtumoren werden hauptsächlich das Keimepithel, embryonale Epithelverlagerungen und -reste, Granulosa und Theca Graaf'scher Follikel angenommen.

Ein Vergleich der Enzymmuster dieser Strukturen mit den Mustern der Ovarialcysten läßt eine weitgehende Übereinstimmung von Follikelcysten-Epithel mit Epithelien atresierender Follikel, von Epithelien seröser Cystome und Parovarialcysten mit Germinalepithel erkennen. Dies spricht für die Herkunft dieser Cysten aus den genannten Strukturen.

Die Enzymmuster der Pseudomucincystome entsprechen nicht dem Muster einer der ovariellen Gewebsformationen.

2. Klinische Symptome in Beziehung zur Pathomorphologie.

In der vorliegenden Untersuchung fällt auf, daß die Symptomatik der cystischen Ovarialtumoren weniger von der Größe der Cysten als vielmehr von ihrer Art abhängig ist.

Bei den Follikelcysten waren Symptome wie Blutungsstörungen und Schmerzen nur bei Cysten von Hühnereigröße vorhanden; bei einer faustgroßen und zwei tischtennisballgroßen Cysten waren keine Beschwerden oder Blutungsanomalien nachzuweisen. Seröse Cystome verursachten schon bei Billardkugelgröße Blutungsstörungen und Schmerzen. Zwei über faustgroße papilläre seröse Cystome waren von ihren Trägerinnen bis zur zufälligen Diagnose nicht bemerkt worden, dagegen hatten

zwei billardkugelgroße Schmerzen und Blutungsstörungen verursacht. Bei den Parovarialcysten, die hühnerei- bis gänseeigroß waren, wurden häufig (periodische) Schmerzen angegeben.

Pseudomucincystome und Ovarialcarcinome wurden erst spät, meist erst bei Zunahme des Leibesumfanges, bemerkt; Frauen jenseits der Menopause kamen später zum Arzt als noch menstruierte Frauen.

Eine Übersicht über das Auftreten einiger klinischer Symptome in Beziehung zur Pathomorphologie bei den verschiedenen Cystomen gibt Tabelle VIII, S. 68.

Bei allen untersuchten cystischen Tumoren traten Verdrängungserscheinungen - z.B. Völlegefühl - erst ab einer bestimmten Cystengröße auf. Dies war bei menstruierten Frauen und bei Frauen nach der Menopause bei etwa gänseeigroßen Cysten der Fall.

Blutungsstörungen waren bei hühnereigroßen Follikelcysten, bei billardkugel- bzw. faustgroßen serösen Cystomen, bei billardkugelgroßen - nicht bei größeren - papillären Cystomen, bei hühner- bis gänseeigroßen Parovarialcysten, bei Pseudomucincystomen ab Faustgröße und bei Carcinomen ab Kopfgröße aufgetreten. Bei großen cystischen Tumoren kann die mechanische Beeinträchtigung des anliegenden Ovargewebes als Ursache der Blutungsstörung angesehen werden. In unserem Untersuchungsmaterial trifft dies auf einen Teil der Pseudomucincystome und der Carcinome zu.

Für die cystischen Tumoren, die schon bei geringerer Größe Blutungsstörungen verursachen bzw. zusammen mit Blutungsstörungen beobachtet werden, ist anzunehmen, daß sie selbst aktiv am Hormonstoffwechsel der Ovarien beteiligt sind. So ist nach unseren Untersuchungen eine Hormonproduktion durch die Cysten bei den Follikelcysten und bei einem Teil der serösen Cystome und Parovarialcysten zu vermuten.

	Follikel-cysten	einfache seröse Cystome	papilläre seröse Cystome	Parovarial-cysten	Pseudo-mucin-cystome	cystische Carcinome
Tischtennisballgroß	(B) Ø					
Billardkugelgroß	B B B dS pS	B B dS dS	B B dS dS pS V			
Hühnereigroß				B dS pS pS		
Enteneigroß				B dS		
Faustgroß	Ø	B B B (B) dS dS pS V	Ø	Ø B	B B dS	
Kindskopfgroß		dS V	V		Ø dS dS pS V	(B) V V
Mannskopfgroß		Ø (B)			B dS pS V V V	B V V

Tab. VIII: Klinische Symptome in Beziehung zur Pathomorphologie bei den untersuchten cystischen Ovarialtumoren.

Ø : Keine Symptome
B : Blutungsstörungen
dS : Dauerschmerz
pS : periodischer Schmerz
V : Verdrängungserscheinungen
( ): gleichzeitig Uteruscarcinom
- : ♀ in der Menopause

Über Schmerzen klagen häufig Trägerinnen von Parovarialcysten (4 von 6), von serösen Cystomen (6 von 11) und von Pseudomucincystomen (6 von 10), selten Trägerinnen von Follikelcysten (2 von 7) und Ovarialcarcinomen (0 von 3).

3. Klinische Befunde und Steroiddehydrogenase-Aktivität.

Der positive Ausfall der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase-Reaktion im untersuchten Gewebe ist ein Hinweis auf die Beteiligung dieses Gewebes am Steroidstoffwechsel. Die histochemisch erfaßte endokrine Potenz ist aber nicht immer mit klinischen Zeichen einer hormonellen Aktivität der Tumoren korreliert.

Eine Ausnahme bilden die Follikelcysten, bei welchen die klinischen Symptome denen bei Follikelpersistenz entsprechen. Es werden hier verlängerte Blutungen beobachtet, weiterhin verlängerte Oestrogenphase und Polypen des Endometrium. In den Wandschichten der Follikelcysten ist immer eine Steroiddehydrogenase nachzuweisen. Die Symptome sind bei Cysten mit hoher Steroiddehydrogenase-Aktivität stärker ausgeprägt als bei den anderen Cysten.

Auch bei den serösen Cystomen können Korrelationen festgestellt werden. Bei vier Cystomen mit hoher Steroiddehydrogenase-Aktivität im Epithel sind Symptome wie Uterusvergrößerung, Unregelmäßigkeit der Periode, Cervixpolypen und Hypermenorrhoen zu beobachten. Bei drei Cysten ohne nachweisbare Steroiddehydrogenase ist einmal eine Uterushypoplasie vorhanden; die bei einem zweiten Fall bestehenden Menometrorrhagien können durch Follikelcysten des gegenseitigen Ovars verursacht sein.

Bei den papillären Cystomen können keine Korrelationen zwischen klinischem und histochemischem Befund festgestellt werden.

Bei vier Parovarialcysten läßt sich keine Steroiddehydrogenase nachweisen. Klinisch kann einmal aufgrund der Uterusvergrößerung mit Endometriumpolypen eine verstärkte oestrogene Aktivität vermutet werden. Einmal sprechen die Hypoplasie des Uterus gleichzeitig mit viriler Behaarung eher für ein Überwiegen von Androgenen.

Bei Frauen nach der Menopause sind trotz nachgewiesener Steroiddehydrogenase in den Epithelien der Pseudomucincystome keine Zeichen einer oestrogenen Wirkung zu beobachten. Viermal fehlt die Steroiddehydrogenase in den Tumorepithelien. In diesen Fällen fehlen ebenso Hinweise auf eine oestrogene Aktivität der Tumoren.

Zusammenfassend ist aufgrund der enzymhistochemischen Befunde zu sagen, daß alle Ovarialcysten am Steroidstoffwechsel beteiligt sein können. Die endokrine Potenz, die nach dem Ausfall der Steroiddehydrogenasereaktion meist sehr gering ist, muß sich nicht in Blutungen klinisch äußern. Korrelationen können daher nicht in allen Fällen gefunden werden. Es sind aber oft bei Steroiddehydrogenase-positiven Cysten diskrete endokrine Störungen nachweisbar.

4. Steroiddehydrogenase-Lokalisation.

In allen Steroiddehydrogenase-positiven Cysten kann das Ferment in den Epithelien, nicht im Stroma lokalisiert werden. Endokrin aktive Zellnester im Stroma, wie sie von anderen Autoren beschrieben werden, konnten mit der angewandten Methodik nicht nachgewiesen werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfahrungen der Klinik zeigen, daß fast alle Ovarialtumoren - auch Ovarialcysten - mit endokrinen Störungen einhergehen können. Als Beitrag zu der Frage, ob diese Störungen bei sogenannten nicht funktionellen Ovarialcysten Folge einer hormonellen Aktivität dieser Cysten sind, wurden histochemisch Enzymmuster von 7 Follikelcysten, 15 serösen Cystomen, 10 pseudomucinösen Cystomen und 6 Parovarialcysten dargestellt. Es wurde versucht, durch die Histotopochemie von Hydrolasen (alkalische und saure Phosphatase, unspezifische und Cholinesterasen, ß-Glucuronidase und ß-D-Galaktosidase, Sulfatase und Leucinaminopeptidase) und Oxydoreduktasen (Cytochromoxydase, Succinodehydrogenase und 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase) einen Einblick in den Stoffwechsel der Cysten zu gewinnen und daraus auf die Funktion dieser Tumoren rückzuschließen. Von besonderem Interesse war die 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase, die einen Hinweis auf eine Beteiligung bestimmter Strukturen an der Steroidsynthese bzw. -umwandlung ergibt. Es zeigte sich, daß in den Epithelien aller cystischen Ovarialtumoren eine 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase nachgewiesen und lokalisiert werden kann. Doch reicht die meist geringe Aktivität der Tumorepithelien bei der Mehrzahl der Fälle für die klinische Manifestation von Endokrinopathien nicht aus.

Der histochemische Beweis für eine Beteiligung am Steroidstoffwechsel konnte bei Follikelcysten in fast allen Fällen erbracht werden, bei serösen Cystomen, Parovarialcysten und Pseudomucincystomen in mehr als der Hälfte der Fälle.

Die Enzymmuster der untersuchten cystischen Tumoren wurden mit den bekannten Mustern von Strukturen des normalen Ovarium verglichen, um durch eine mögliche Übereinstimmung

Hinweise auf die Herkunft der cystischen Ovarialtumoren zu erhalten. Die Identität der Enzymmuster kann belegen, daß Follikelcysten aus Tertiärfollikeln, seröse Cystome und Parovarialcysten aus dem Keimepithel bzw. dessen Vorstufe, dem Coelomepithel, entstehen.

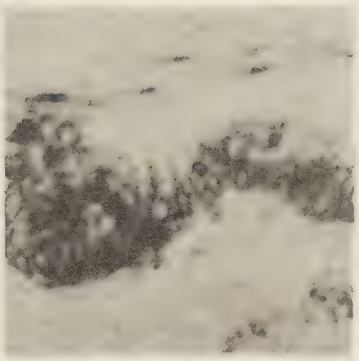

Abb. 1: Unspez.Esterasen
(Cystoma serosum simplex)
Vergrößerung 160 x

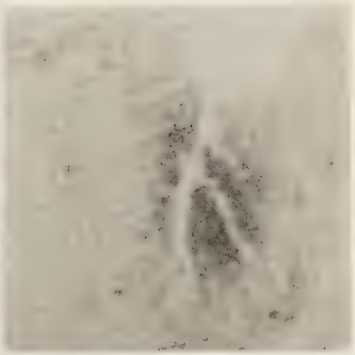

Abb. 2: Leucinaminopeptidase
(Cystoma serosum simplex)
Vergrößerung 100 x

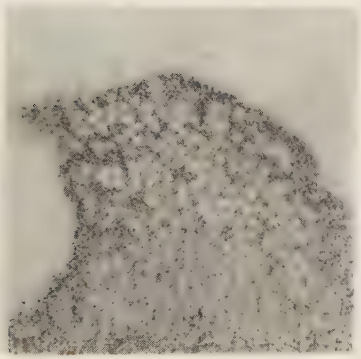

Abb. 3: Steroiddehydrogenase
(Cystoma serosum simplex)
Vergrößerung 160 x

Abb. 4: Steroiddehydrogenase
(Cystoma serosum simplex)
Vergrößerung 64 x

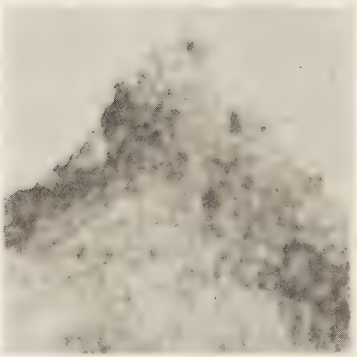

Abb. 5: Sulfatase
(Cystoma serosum simplex)
Vergrößerung 127 x

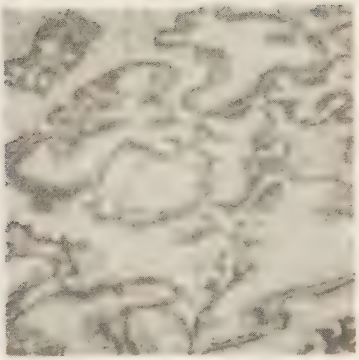

Abb.6: unspez.Esterasen
(Cyst.pseudomuc. papillare)
Vergrößerung 13 x

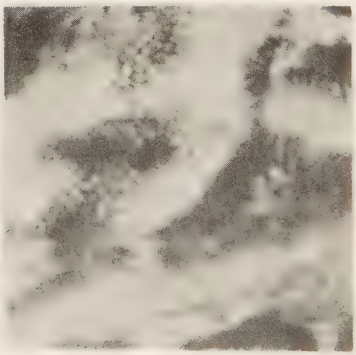

Abb.7: Leucinaminopeptidase
(Cystadenoma pseudomucinos.)
Vergrößerung 100 x

Abb. 8: ß-D-Galaktosidase
(Cystoma serosum papillare)
Vergrößerung 127 x

LITERATURVERZEICHNIS

Alamanni, V. e Mangione P.: Valuatione histochemica delle endocrine dell' ovaio in rapporto al loro cielo evoltio. Riv. Ostet. 11, 689 (1956).

Ammon, R. und Dirscherl, W.: Fermente, Hormone, Vitamine. Bd. I, Fermente.
Ge. org Thieme Verlag Stuttgart 1959.

Bayly, M.A., Greene, R.R.: Ovarian tumors and abnormal uterine bleeding.
Amer.J.Obstetr. 72, 143-146 (1956).

Behrens, H.: Hormonuntersuchungen bei Frauen mit Ovarialtumoren in der Menopause.
Arch.Gynäk. 193, 270-276 (1959).

Biskind: 1956, zitiert nach Colonna 1958.

De Brux, J., M. Ancla: Kystes sereux et pseudomuqueux de l' ovaire. (Etude morphologique et tentative d' histogénèse.)
Bull. Soc.roy. belge Gynèc., N.S. 31, 251-269 (1961).

Burstone,M.S.: Histochemical comparison of naphthol AS-phosphates for the demonstration of phosphatases.
J.nat.Cancer Inst. 20, 601-615 (1958).

Butenandt, A.: 1939, zitiert nach Ammon, R.: Die Hydrolasen. in Ammon, R. u. W. Dirscherl: Fermente, Hormone, Vitamine. Bd. I, S. 188 (1959).

Campbell, J.G.: The intracellular localization of ß-Glucuronidase.
Brit.J.exp.Path. 30, 548-554 (1949).

Campbell, Levvy and Kerr: Biochim.Biophysica acta, N.Y. 27, 103 (1958).

Cariker, M., M. Dockerty: Mucinous cystadenomas and mucinous cystadenocarcinomas of the ovary. (A clinical and pathological study of 355 cases).
Cancer (Philadelphia) 7, 302-310 (1954).

Chiappino, G., Moneta, E.: Rilievi morfolgici et istochemici in un caso di tumore ovarico virilizzante.
Ann.Ostet. Ginec. 85, 1074-1078 (1963).

Cohen, R.B., Nachlas, M.M. and Seligman, A.M.: Histochemical demonstration of esterase in malignant tumors.
Cancer Res. 11, 709-711 (1951).

Colonna, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Genese der cystischen Ovarialtumoren bei der Ratte. Gazz.internaz.Med.e Chir. 63, 1363-1384 (1958). (Ref. in Ber.ges.Gyn.geb. 66, 12 (1958/59).

Deane, H.W., Lobel, B.L. and Romney, S.L.: Enzymic histochemistry of normal human ovaries of the menstrual cycle, pregnancy and the early puerperium. Amer.J.Obstet.Gynec. 83, 281 (1962).

Dhom, G. und Mende, H.J.: Die alkalische Phosphatase in den Hiluszellen des Ovars. Virchows Arch.path.Anat. 328, 337 (1956).

Downing: 1939, in Kiss, E.:"Erkrankungen des Nebeneierstockes". in Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes. II. Aufl. 1955, Bd. V, S. 516. Urabn und Schwarzenberg Verlag, München.

Dubrauszky, V.: Die morphologische Pathogenese der Parovarialcysten. Geburtsh.u.Frauenh. 15, 939-945 (1955).

Dubrauszky, V. Beiträge zur morphologischen Pathogenese mancher Ovarialgeschwülste an Hand von Anfangstumoren. Z.Geburtsh. 148, 82-88 (1957).

Dupraz, F.H.: Les kystes de l'ovaire stigmates de l'insuffisance oestrogenique. C.r.Soc.franc.Gynéc. 26, 432-438 (1956).

Ebner, H.J.: Untersuchungen zur Cytologie und Cytochemie cilioepithelialer Tumorzellen im Punktat seröser Ovarialcystome und Cystadenocarcinome. Z.Krebsforsch. 59, 581-593 (1953).

Fanger, H. and Barker, B.: Histochemistry of breast disease. A.M.A. Arch.Path. 67, 293-305 (1959).

Fishman, W.H.: Some observations on the ß-Glucuronidase activity of the blood and tissues of obstetrical and surgical patients. Science 105, 646 (1947 a).

Fishman, H.W. and Anlyan, A.J.: ß-glucuronidase activity in human tissues, some correlations with processes of malignant growths and with the physiology of reproduction. Cancer Res. 7, 808-818 (1947 b).

Fishman, W.H. and Baker J.R.: Cellular localization of ß-glucuronidase in benign and malignant tissues. J.histochem.Cytochem. 4, 412-413 (1956).

Fishman, H.W., Baker, J.R. and Borges, R.F.:
Localization of ß-glucuronidase in some human tumors.
Cancer 12, 240-245 (1959).

Fishman, W.H. and Bigelow, R : A comparative study of the morphology and glucuronidase activity in 44 gastrointestinal neoplsms.
J.nat.Cancer Inst. 10, 1115-1122 (1950).

Fishman, W.H., Mitchell, G.W.jr., Borges, P.R.F., Ladue, K.T., Hayashi, M.: Enzymmorphology of cancer of the cervix.
Cancer (Philadelphia) 16, 118-125 (1963).

Foraker, A.G., Celi, P.A., Denham, S.W.: Dehydrogenase activity. I) In the ovary.
Obstetr. a. Gynecol. 2, 407-413 (1953).

Fox, H.: Estrogenic activity of the serous cystadenoma of the ovary.
Cancer (Philad.) 18, 1041-1047 (1965).

Frankl, O.: Zur Pathologie und Klinik des Fibroma ovarii adenocysticum.
Arch.Gynäk. 131, 325 (1927).

Fuhrmann, K.: Histochemischer Nachweis von proteolytischen Fermenten.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, 563-566 (1958).

Fuhrmann, K.: Kolorimetrische Bestimmung und histochem. Nachweis der Aminopeptidase an Geweben weiblicher Genitalorgane.
Zbl.Gynäk. 81, 1105-1123 (1959).

Fuhrmann, K.: Über den histochemischen Nachweis der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase-Aktivität in Geweben endokriner Organe.
Zbl.Gynäk. 83, 565 (1961).

Genesi, M : Rilievi istotopografici sulla distribuzione della fosfatasi alcalina. Attività enzimatica dell' ovario, dell' utero e delle formazioni annessiali parovariche umane in condizioni normali e patologiche.
Minerva ginecol. (Torino) 5, 302-313 (1953).

Glenner, G.G., Burstone, M.S. and Meyer D.B.:
A study of aminopeptidase activity in the stroma of neoplastic tissue with comparison of histochemical techniques.
J.nat.Cancer Inst. 23, 857-872 (1959).

Gögl., H. und Lang, F.J.: Pathologische Anatomie der Eierstockgeschwülste. in Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes V, 532-627 (1955).
Urban u.Schwarzenberg, Berlin-Innsbruck-München-Wien.

Gögl, H.und Lang, F.J.: Weibliche Geschlechtsorgane.
in Kaufmann, E. und Staemmler, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II/1.
De Gruyter Verlag Berlin 1957.

Goldberg, B.: Steroid 3-ß-ol-dehydrogenase activity in human endocrine tissues.
Amer. Obstetr. Gynecol. 86, 349 (1963).

Goldberg, B., Seeger, G.E., Woodruff, J.D.:
A Histochemical study of steroid 3-ß-ol-dehydrogenase activity in some steroid producing tumors.
Amer.J.Obstetr.Gynec. 86, 1003-1014 (1963).

Gomori, G.: Distribution of acid phosphatase in the tissues under normal and under pathological conditions.
Arch.Path. 32, 189-199 (1941).

Gomori, G.: Histochemistry of human esterases.
J.histochem. Cytochem. 3, 479-484 (1955).

Gräff, S.: Die mikromorphologischen Methoden der Fermentforschung im tierischen und pflanzlichen Organismus.
In: Abderhalden, E.: Handbuch biol. Arbeitsmethoden, Bd.IV, S. 471 (1936).

Graumann, W.: in Graumann, W. und Neumann, K.H.: Handbuch der Histochemie VII/1.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1960.

Grogg, E. and Pearse,A.G.E.: A critical study of the histochemical techniques for acid phosphatase with a description of an azodye method.
J.Path.Bact. 64, 627 (1952).

Gross, S.J. and Danzinger, S.: Histochemical techniques for the study of benign and malignant squamous cell epithelium of the cervix uteri.
Amer.J.Obst. 73, 94-119 (1957).

Hard, W.L , Pratt-Thomas, H.R. and Belkin, M.:
The distribution of phosphatases in human and mouse tumors.
South Dakota, J.med.Pharm. 1, 154-160 (1948).

Hopman, B.C : Histochemical methods applied to benign and malignant squamous epithelium of the cervix uteri.
Am.J.Obstetr.Gynec. 79, 346-369 (1960).

Horalek, F : Pathogenese ovarieller Tumoren.
Acta gynaec.brunen,clin. II, 5, Suppl. 1, 1-75 (1959).

Huggins and Smith: J.Biol.Chem. (Baltimore) 170, 391 (1947).

Hughesdon, P.E.: Thecal and allied reactions in epithelial ovarian tumors.
J.Obstet.Gynec.Brit.Emp. 65, 702-709 (1958).

Ikonen, M., Niemi, M., Pesonen, S., Timonen, S.: Histochemical localization of four dehydrogenase systems in human ovary during the menstruell cycle.
Acta endocr. (Kbh) 38, 293-302 (1961).

Jakobovits, A.: Sexual hormone-producing non-typical ovarian tumors.
Acta Un.Int.Cancer (Louvain) 19, 1160-1162 (1963).

Jakobovits, A.: Endokrinologie des Ovars.
Joh.Ambr.Barth Verlag München 1965.

Janata, J., L. Stárka, and Z. Lojda.: Defect of 3-ß-hydroxysteroids dehydrogenase in an endocrine active ovarial tumour.
Cas.Lék.ces. 104, 812-816 (1965).

Jirásek, J.: Zur Lokalisation der unspezifischen Esterasen im menschlichen Eierstock.
Arch.Gynäk. 196, 359 (1961).

Keeskes, L., Mutschler, F., Kobor, J.: Oestrogenbestimmungen im Bewebe bei Tumoren der Ovarien.
Zbl. Gynäk. 85, 325 (1963).

Kellar, R , Matthew, G.D., MacKay, R., Brown, J.B. and Roy, E J.: Some clinical applications of oestrogen assay.
J. Obstet.Gynec.Brit.Emp. 66, 804 (1959).

Kermauner: in E.Kiss: Erkrankungen des Nebeneierstockes in Seits-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes.
Bd. V, S. 523
Urban und Schwarzenberg Verlag München-Berlin 1955.

Kern-Bontke, E.: Fermentaktivität im Corpus luteum
Histochemie 4, 58 (1964).

Kiss, E.: Erkrankungen des Nebeneierstockes und des übrigen mesonephrischen Systems. in Seits-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes Bd. V, S. 509-530 II. Aufl. 1955
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin

Koelle, G.B. and Friedenwald, J.S.: A histochemical method for localizing cholinesterase activity.
Proc.Soc.exp.Biol. N.Y. 60, 617 (1949).

König, P.A.: Histotopochemie von Enzymen im menschlichen Ovarium.
in Jung, G und König, P.A.: Enzyme des Ovariums.
Fortschr.Geburtsh.Gynäk. Vol. 23 77-203 (1965).

König, P.A. und Maharaj, K.B.: Klinische, morphologische und histochemische Untersuchungen über den Fruchttod bei Tubargravidität.
Ther.Umsch. 19, 331 (1962).

König, P.A., Stier, R.: Histotopochemie von Carbonsäure-esterasen im menschlichen Ovar.
Arch.Gynäk. 197, 561-572 (1963).

König, P.A. und Uhsadel, B.: Funktion und Regression des Corpus luteum graviditatis in Morphologie und Histochemie.
Gynaecologia 154, 129 (1962).

Krul, A.: Parovarian cysts, their virilizing influence on sterility.
Acta gynaec.brunnen,Clin. II 2, 381-386 (1958).

Lambert, B., deBrux, J.: Histogenetic aspects of tumors arising from ovarian cortex. Definition of germinal epithelium dysplastic changes.
Obstet.and Gynec. 23, 533-540 (1964).

Lajos, L., Csaba,I., Görcs, J. Domány, S.:
Acta Chirurg.Acad.Sci.Hung. 1, 223 (1960).

Levy, H., Deane, H.W. and Rubin, B.L.:
Visualization of steroid-3-ß-ol-Dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomized rats.
Endocrinology 65, 932 (1959).

Lindner, J., v.Schweinitz, H.A.: Histochemische und fermenthistochemische Untersuchungen am Geschwulstgewebe.
Verh.dtsch.Ges.Path. 1959, 439-449.

Manheimer, L.H. and Seligman, A.M.: Improvement in the method for the histochemical demonstration of alkaline phosphatase and its use in a study of normal and neoplastic tissues.
J.nat.Cancer Inst. 9, 181-199 (1948).

Martius, H.: Lehrbuch der Gynäkologie.
Thieme Verlag Stuttgart 1964.

Mayer, A.: Klinik der Ovarialtumoren.
In Seits-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes.
I. Aufl. 1929 Bd. V, S.799-1032.

McKay,D.,Hertig, A.T, Bardawil, W. and Velardo, J.T.:
Histochemical observations on the endometrium. II.Abnormal endometrium.
Obstet. and Gynec. 8, 140-156 (1956).

McKay, D.G., Pinkerton, J.H.M., Hertig, A.T., Danziger, S
The adult human ovary: a histochemical study.
Obstet. and Gynec.18, 13-39 (1961).

Mills, G.T. and Smith, E.E.B.: The ß-glucuronidase activity of chemically induced rat hepatoma.
Science 114, 690-692 (1951).

Mills, Lochhead and Smith:
Biochim. Biophysica acta, N.Y. 27, 103 (1958).

Monis, B., Banks, M., and Rutenburg, A.M.: ß-D-glucuronidase activity in malignant neoplasms of man. A histochemical study.
Cancer 13, 386-393 (1960).

Monis, B., and Rutenburg, A.M.: Histochemical distribution of ß-glucuronidase activity in malignant tumors.
J.Histochem.Cytochem. 6, 89 (1958).

Monis, B. and Weinberg, T.: Cytochemical study of esterase activity of human neoplasms and stromal macrophages.
Abstracts 1st International Congress of Histochemistry and Cytochemistry.
Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 204 (1960).

Moricard, R., Jamain, B.: Kyste ovarian human hémorragique avec augmentation d' élimination urinaire de gonadotrophines.
Bull.Fédérat.Soc.Gynec.et obstetr.5, 18-20 (1953).

Nachlas, M.M., Crawford, D.T. and Seligman, A.M.:
The histochemical demonstration of leucine aminopeptidase.
J.Histochem.Cytochem. 4, 423 (1956).

Nachlas, M M. and Seligman, A.M.: The histochemical demonstration of esterase.
J.nat.Cancer Inst. 9, 415 (1949).

Nachlas, M.M., Tsou, K.C., deSouza, E., Cheng, C.S. and Seligman, A.M.: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole.
J.Histochem.Cytochem. 5, 420 (1957).

Novak, E.R., Woodruff, J.D.: Gynecologic and obstetric pathology. Saunders Company Philadelphia-London 1962 Fifth Ed.

Ober: Das Verhalten verschiedener histochemisch nachweisbarer Phosphatasen in malignen Tumoren des weiblichen Genitale.
Zbl. Gynäk. 74, 115-117 (1952).

Ober, W.B., Pollak, A., Gerstmann, K.E., Kupperman, H.S.: Krukenbergtumor with androgenic and progestational activity.
Amer.J.Obstet.Gynec. 84, 739-744 (1962).

Pearse, A.G.E.: Histochemistry. Second edition.
Churchill, London 1960.

Pierson, M., Dellestable, P., Collignon, P., Duprez, A.: Rupture d' un volumineux kyste congénital de l'ovaire chez un nouveau-né de 9 heures. Guérison.
Bull.Féd.Gynéc.Obstét.franc.16, 183-188 (1964).

Pipino, G., Vassallo, E.: Das Verhalten der Succinatdehydrogenase in einigen Fällen des Portio-Ca.
Quad.Clin.ostet.ginec.(1958).

Ravin, H.A., Tsou, K.C. and Seligman,A.M.: Colorimetric estimation and histochemical demonstration of Serum cholinesterase.
J.biol.Chem. 191, 843 (1951).

Reagan, J.W.: Histopathology of ovarian pseudomucinous cystadenoma.
Amer.J.Path. 25, 689 (1949).

Reiner, L., Rutenburg, A.M. and Seligman, A.M.: Acid phosphatase activity in human neoplasm.
Cancer 10, 563-576 (1957).

Roman, C.: Processus physio-pathologiques dans les metrorrhagies avec kyste folliculaire persistant.
C.R.Soc.franc.Gynéc. 31, 261-267 (1961).

Roy: Biochem.J. London 62, 41 (1956).

Rutenburg, A.M., Barnett, R.J., Tsou, K.C., Monis, B., Teague, R.: Histochemical demonstration of alkaline phosphatase activity by a simultaneous coupling technique using naphthol AS phosphate.
J.Histochem.Cytochem. 6, 90-91 (1958).

Rutenburg, A.M., Cohen, R.B. and Seligman, A.M.: Histochemical demonstration of aryl sulfatase.
Science 116, 539-543 (1952).

Rutenburg, A.M., Rutenburg, S.H., Monis, B., Teague, R., and Seligman, A.M.: Histochemical demonstration of ß-D-galactosidase in the rat.
J. Histochem, Cytochem. 6, 122 (1958).

Rutenburg, A.M. and Seligman, A M.:
Arch.Biochem.Biophysics 60, 198 (1956).

Sarembe, B.: Hormonanalytische und histologische Untersuchungen bei einer großen Parovarialcyste.
Zbl.Gynäk. 87, 638-646 (1965).

Schmid, H.H.: Klinik der Eierstockgeschwülste.
In Biologie und Pathologie des Weibes. II. Aufl. 1955
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin.

Schmidt-Matthiesen, H.: Adenosintriphosphatase, 5-Nucleotidase und alkalische Phosphatase im Carcinombindegewebe.
Arch.Geschwulstforsch. 14, 256-276 (1959).

Schürger, S.: Orv.Hetil. 72, 1283 (1928).

Sechelmann, F.J.K.: Die Schwankungen der ß-Glucuronidaseaktivität in der Menopause und im Senium.
Arch.Gynäk. 185, 681-695 (1955).

Sommers: in Kiss, E.: Erkrankungen des Nebeneierstockes.
In: Seitz-Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes.
II. Aufl. Bd. V, 1955.
Urban u. Schwarzenberg München, Berlin.

Stange, H.H : Über Fehlbildungen der Gonaden und ihre Beziehung zur Geschwulstbildung.
Geburtsh. und Frauenheilk, 17, 63-72 (1957).

Steiner, M.M., Hadawi, S.A.: Sexual precocity. Association with follicular cysts of ovary.
Amer.J.Dis.Child. 108, 28-36 (1964).

Thiery, M. Willighagen, R.G.J : Encyme histochemistry of induced and transplanted squamous cell carcinoma of the uterine cervix.
Brit.J.Cancer 18, 582-592 (1964).

Thiessen, P.: Die hormonrezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer diencephal-hypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer gerichteten Hormontherapie.
Z.Geburth. 137, 138-156 (1952).

Turunen, A.: Hormonal secretion of Krukenberg tumours.
Acta Endocrinol. 20, 50 (1955).

Uhlmann, W.: Carcinommetastasen im Ovar.
Arch.Gynäk.168, 468 (1939).

Wachstein, M.: Histochemistry of Enzymes in Tumors.
in Graumann, W. und Neumann, K.H.: Handbuch der Histochemie,
Bd. VII/2: Enzyme.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1962.

Wachstein, M., Meisel, E. and Falcon, C.:
In: Wachstein, M.: Histochemistry of Enzymes in Tumors.
in: Graumann, W.: Handbuch der Histochemie Bd. VII/2
Enzyme (1962).

Wagner, H.: Interstielle Blutung und Ruptur eines
Krukenbergtumors mit Virilismus.
Zbl.Gynäk. 72 300 (1950).

Wattenberg, L.W.: A histochemical study of succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase in proliferative lesions of the large intestines.
Cancer Res. 19, 1118-1123 (1959).

Watts, R.M. and Adair, F.L.: Occurren of oestrogenic hormone in ovarian cysts.
Cancer Res. 1, 638 (1941).

Willighagen. R G.J. and Thiery, M.: Enzymhistochemistry of ovarian tumors.
Amer.J.Obstet.Gynec. 100, 393-404 (1968).

Winter, G.F : Diskussionsbeitrag zu Behrens: Hormonuntersuchungen bei Frauen mit Ovarialtumoren in der Menopause.
Arch.Gynäk. 193, 277 (1959).

Yatvin, M.B., Leathem, J.H.: Origin of ovarian cyst fluid: Studies on experimentally induced cysts in the rats.
Endocrinology 75, 733-740 (1964).

Zawadzka-Ruzyllo, A.: Virilisation in women with Krukenbergtumour.
Endokr.pol. 12, 637-648 (1961).

Zander, J.: Les androgènes ovariens.
Rev.franc.Endocr.clinic 4, 409-423 (1963).

Herrn Dozent Dr. König danke ich für die
Überlassung des Themas und die Unterstützung
bei der Durchführung meiner Doktorarbeit.

Lebenslauf

Am 10. November 1940 bin ich, Hermann Kreilinger, als Sohn des Müllers Johann Kreilinger und seiner Ehefrau Rosa, geb. Jahn in Rechberghausen (Kreis Göppingen) geboren.
Mein Vater fiel 1944 in Russland.
Ich besuchte 8 Jahre die Volksschule in Rechberghausen (1947-55), 3 Jahre das humanistische Gymnasium in Bad Wurzach/Allgäu (1955-58) und 4 Jahre das humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium in Rottweil a.N., wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.
Mein Medizinstudium in Tübingen konnte ich nach dem Vorphysikum 1963 und dem Physikum 1964 im Februar 1968 erfolgreich mit dem Staatsexamen abschließen.
Seit März 1968 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen tätig.

BAMBERGER FOTODRUCK - RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG - Markusplatz 22 - Tel.: 0951/6 27 34